UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1972

Nº D'ORDRE : 40

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA GLYCOGÉNOSE PAR DEFICIT EN AMYLO-1 , 6-GLUCOSIDASE

(à propos de 4 cas)

THESE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Madame ROSSIGNOL née Anne-Marie DANNEQUIN
Interne des Hôpitaux
née à Romilly s/r Seine (10)

Soutenue publiquement le 19 Septembre 1972
devant la commission d'Examen

MM. Les Professeurs J. ROGET Président
A. BEAUDOING
J. BONNET-EYMARD
P. STOEBNER

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1972 Nº D'ORDRE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA GLYCOGÉNOSE PAR DEFICIT EN AMYLO-1 , 6-GLUCOSIDASE

(à propos de 4 cas)

THESE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

par

Madame ROSSIGNOL née Anne-Marie DANNEQUIN
Interne des Hôpitaux
née à Romilly s/r Seine (10)

Soutenue publiquement le 19 Septembre 1972
devant la commission d'Examen

MM. Les Professeurs J. ROGET Président
A. BEAUDOING
J. BONNET-EYMARD
P. STOEBNER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A mon mari

A mon fils

Je leur dédie ce travail avec toute mon affection.

A tous les miens

A chacun de mes amis

en particulier ceux des Services de Pédiatrie et ceux de l'Internat.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. ROGET
Doyen Honoraire
Professeur de Clinique de Pédiatrie et
de Puériculture.

Par votre sens clinique aigu et votre spontanéité auprès des jeunes malades, vous nous avez fait découvrir et aimer la pédiatrie dès le début de notre formation médicale pratique. Votre sagacité, votre sollicitude, votre abord simple et chaleureux inspirent notre respect et notre admiration.

Qu'il nous soit permis ici de vous remercier pour la bienveillance que vous nous avez toujours témoignée.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

- Monsieur le Professeur J. BONNET-EYMARD
  Professeur de Pathologie Médicale

Nous avons eu le privilège de connaître personnellement votre esprit ouvert, votre simplicité et votre grande courtoisie.

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de juger ce travail.

- Monsieur le Professeur A. BEAUDOING
  Professeur de Pédiatrie

Au cours des deux semestres passés dans votre service, nous avons apprécié votre expérience clinique, votre goût de l'enseignement et du travail bien fait.

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir fait bénéficier de votre savoir.

Veuillez trouver ici l'expression de notre attachement et de notre profond respect.

- Monsieur le Professeur P. STOEBNER
  Maître de Conférence Agrégé

Vous nous avez guidé avec indulgence et bienveillance dans l'approche histopathologique du sujet.

Nous vous remercions pour les conseils précieux que vous nous avez prodigués.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur J. BARRIE
Monsieur le Professeur D. HOLLARD
Monsieur le Professeur R. FAU
Monsieur le Professeur J. ROGET
Monsieur le Professeur P. REBOUD
Monsieur le Professeur R. CONTAMIN

A NOS MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur D. HOLLARD
Monsieur le Professeur J. ROGET
Monsieur le Professeur A. BEAUDOING

En hommage respectueux.

Nous tenons à remercier particulièrement

Monsieur le Professeur D. BRUNEL
Monsieur le Professeur M. RACHAIL
Monsieur le Professeur F. van HOOF
Monsieur le Docteur M. BOST
Monsieur le Docteur R. GROSLAMBERT
Monsieur le Docteur E. HARTEMANN
Monsieur le Docteur L. KOLODIE
Monsieur le Docteur P. RACLE

qui nous ont fourni divers documents et renseignements pour l'élaboration de ce travail,

ainsi que

Le personnel de la bibliothèque de la Faculté de Médecine,

le personnel du laboratoire d'audiophotologie,

Mademoiselle I. LLORET,

Mademoiselle N. COLOMBINO, Secrétaire

qui nous ont apporté aide et conseils efficaces pour la réalisation pratique de cet ouvrage.

I N T R O D U C T I O N

Si la conquête de l'espace représente pour la plupart des gens la découverte scientifique la plus spectaculaire de ces dernières années, les progrès de la biochimie moléculaire ont permis une telle compréhension des mécanismes biologiques qu'ils apparaîtront sans doute, dans quelques décennies, comme la gloire de notre époque dans le domaine scientifique.

Parmi les progrès récents de la biologie, l'étude des enzymes, de leur nature, de leur métabolisme, de leur rôle dans les cellules vivantes et enfin, de leur responsabilité dans certaines maladies, tient sûrement une place prépondérante. C'est ainsi qu'on a pu isoler, en pathologie, un ensemble d'affections qui, regroupées sous le vocable "d'erreurs innées du métabolisme", entrent dans le cadre des enzymopathies héréditaires.

La glycogénose par absence d'amylo-1,6-glucosidase qui va faire l'objet de cette étude, appartient à ce groupe et représente une forme particulière des "polycories" glycogéniques. En fait, l'emploi de ce terme doit être évité, car si l'on s'en tient à la définition du Professeur R. DEBRE, dans sa monographie en 1947 (31),"polycorie" signifie "accumulation excessive d'un métabolite normal dans les cellules nobles de certains organes". Or, on sait maintenant que le glycogène accumulé peut avoir une structure anormale - c'est le cas de l'affection qui va être décrite ici - et il est préférable de parler de glycogénose, c'est-à-dire de surcharge primitive de l'organisme en glycogène, ce dernier étant anormal en quantité ou en qualité. Cette définition exclut les surcharges secondaires, provoquées par un hypercorticisme spontané, thérapeutique ou même réactionnel tel le syndrome de MAURIAC qui survenait chez certains enfants diabétiques insuffisamment traités par l'Insuline.

Il est incontestable que la compréhension étio-pathogénique des glycogénoses a bénéficié des progrès de l'enzymologie et les connaissances en ce domaine ont énormément progressé quand on a pu réaliser une étude enzymatique sur des prélèvements nécropsiques d'abord, puis sur des fragments d'organes atteints de surcharge glycogénique grâce à la pratique des ponctions-biopsies.

P L A N D' E T U D E

Nous allons donc étudier la glycogénose type III à propos de quatre enfants atteints de cette affection, hospitalisés à plusieurs reprises dans les deux services de pédiatrie de Grenoble (Professeur ROGET et Professeur BEAUDOING) et à l'hôpital Renée Sabran de Giens. *

Les observations des frères Salvatore et Philippe M.. ont déjà fait l'objet d'une publication en 1959 (119) date à laquelle elles représentaient les quatrième et cinquième observations de la littérature ayant trait à ce type de glycogénose. Il a cependant paru intéressant de les compléter en rapportant ici leurs modalités évolutives, ces deux enfants étant régulièrement suivis à la clinique médicale infantile.

Après un court exposé de l'historique de la maladie glycogénique, qui conduira à la classification la plus couramment admise des glycogénoses, la structure et le métabolisme du glycogène seront brièvement rappelés afin d'éclairer les données des investigations biochimiques et enzymatiques, c'est-à-dire les différentes méthodes d'exploration du glycogène et de l'amylo-1,6-glucosidase.

Les quatre observations personnelles seront ensuite présentées et comparées à celles concernant ce type de glycogénose retrouvées dans la littérature.

Cette dernière étape nous permettra de brosser le tableau clinique et biologique de la maladie de FORBES, d'exposer son mode de transmission génétique, de discuter certains aspects inhabituels de son évolution, en particulier la cirrhose et de préciser les ressources thérapeutiques actuelles.

* Nous remercions vivement le Docteur HARTEMANN, qui a eu l'obligeance de nous communiquer les dossiers de ces enfants.

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES

CHAPITRE I

H I S T O R I O U E

Trois grandes étapes jalonnent, depuis le début du siècle, le courant des découvertes concernant la maladie glycogénique (90) :

- La première de ces étapes conduit à l'individualisation clinique d'une affection caractérisée anatomiquement par une accumulation anormale de glycogène dans les organes.

- La seconde est biochimique et révèle la structure du glycogène et ses anomalies retrouvées dans certains types de glycogénoses.

- Enfin la dernière est enzymatique et permet de franchir le dernier pas dans le domaine des glycogénoses en montrant que l'accumulation du glycogène résulte de déficits enzymatiques spécifiques, chacun d'eux étant responsable d'un type particulier de cette affection.

I - INDIVIDUALISATION CLINIQUE

La première description clinique est celle de J.K. PARNAS et R. WAGNER (112) qui rapportent en 1921, l'observation d'un enfant présentant une triade clinique et biologique originale : hépatomégalie, acétonurie et hypoglycémie à jeun. Ces auteurs, constatant un trouble du métabolisme des hydrates de carbone chez cet enfant, proposent l'hypothèse d'une accumulation excessive de glycogène dans son foie. En 1928, I. SNAPPER et S. VAN CREVELD (132) rapportent un cas semblable. E. VON GIERKE (153) l'année suivante, constate une infiltration massive de glycogène dans le foie et les reins de deux enfants décédés. Remarquant qu'il n'existe pas de destruction cadavérique du glycogène dans ces organes, il conclut à un trouble de la glycogénolyse à leur niveau.

C'est dans la littérature de l'année 1930 qu'apparait la

première publication française du Professeur R. DEBRE (29) qui, introduisant la pratique de la ponction-biopsie du foie, permet ainsi de porter le diagnostic in vivo. Dès lors, de nombreuses observations sont publiées mais mentionnons celle de J.C. POMPE (116) qui rapporte le cas d'un enfant présentant à l'autopsie une accumulation anormale de glycogène dans le coeur et le muscle.

II - INDIVIDUALISATION BIOCHIMIQUE

La deuxième étape débute dès 1929, date à laquelle MEYER et SCHOENHEINER étudiant la molécule de glycogène, proposent l'hypothèse d'un trouble métabolique pour expliquer son accumulation pathologique. En 1952, B. ILLINGWORTH (77) étudie le glycogène isolé du foie d'un malade atteint de glycogénose et lui découvre une structure anormale, identique à celle de la dextrine-limite. Quatre ans plus tard, D. ANDERSEN (2) rapporte un cas avec cirrhose du foie, organe où le polysaccharide anormal stocké a les propriétés de l'amylopectine.

III - INDIVIDUALISATION ENZYMATIQUE

Enfin la dernière étape permet la découverte de la cause de ce groupe d'affections.

Plusieurs hypothèses avaient été avancées, attribuant aux diverses glandes endocrines la responsabilité des désordres constatés : l'hypophyse d'abord (87), puis la cortico-surrénale (143), l'adrénaline (16), le thymus enfin (25).

Mais c'est en 1952 que débute l'ère des découvertes enzymologiques grâce à G.T. CORI et C.F. CORI (26) qui découvrent, chez des patients atteints de glycogénose hépato-rénale, l'absence de glucose-6-phosphatase dans le foie et les reins.

Un an plus tard, G.B. FORBES (44) rapporte un cas de glycogénose hépatomusculaire et avance l'hypothèse d'un déficit en amylo-1,6-glucosidase ou enzyme débranchante. La preuve définitive est apportée en 1956 par B. ILLINGWORTH, G.T. CORI et C.F. CORI (78) qui

confirment l'absence d'enzyme débranchante dans les glycogénoses caractérisées par l'accumulation d'un glycogène anormal semblable à une limite-dextrine. A la même date, D. ANDERSEN (2), à propos de deux cas de cirrhose familiale, constate la surcharge du foie de ces malades par une substance de structure analogue à celle de l'amylopectine, métabolite accumulé lorsqu'il existe un déficit en enzyme branchante ou amylo-1,4 - 1,6-transglucosidase.

Fn 1959, l'absence de phosphorylase dans le muscle est rapportée séparément par R. SCHMID (128) et W. F. MOMMAERTS (100). L'année suivante, M. LAMY (88) publie l'observation de trois enfants atteints de glycogénose hépatique dont l'étude enzymatique faite par le Professeur H.G. HERS à Louvain, relève l'absence en phosphorylase hépatique, alors que le taux de cette enzyme est normal dans le muscle. Quant à la maladie de POMPE, son étiquette enzymologique est apportée en 1963 également par H.G. HERS (63) qui prouve son déficit original en maltase-acide lysosomiale.

Le premier cas de déficit en glycogène-synthétase, entraînant cette fois une diminution de la charge glycogénique dans les différents tissus, est rapporté en 1963 par G.M. LEWIS (92). Enfin S. TARUI (146) en 1965, découvre un cas de déficit en phosphofructokinase dans le muscle. Depuis cette date, d'autres enzymes telles que la phosphorylase-b-kinase (69) et la phosphoglucomutase (147) ont été incriminées comme causes de glycogénoses. Malgré les progrès considérables réalisés ces dernières années dans la connaissance du métabolisme du glycogène et la précision des dosages enzymatiques actuels, de nombreux cas de glycogénose demeurent encore inexpliqués et les observations récentes de B. SALLE (125) (126) et C. GENTIL (55) prouvent qu'il existe encore une grande part d'inconnues dans la physiopathologie de cette affection.

CHAPITRE II

CLASSIFICATION DES GLYCOGENOSES

Ce survol historique nous amène maintenant à dresser le tableau de la classification des glycogénoses la plus fréquemment admise depuis CORI. Elle est uniquement basée sur la chronologie de la découverte des différents types de cette affection et n'a aucune relation avec la chronologie des différentes étapes du métabolisme du glycogène (89) (142).

La maladie glycogénique est ainsi démembrée en neuf types (Tableau I), mais ceux-ci correspondent à des entités nosologiques différentes, parfois très éloignées, qui ne doivent pas être considérées comme des variantes d'une même affection.

I - LA GLYCOGENOSE DE TYPE I ou MALADIE DE VON GIERKE.

Elle se caractérise par l'accumulation de glucose-6-phosphate, secondaire au déficit en glucose-6-phosphatase.

Elle a été longtemps considérée comme la plus fréquente des glycogénoses mais, nous le reverrons, la proportion relative des cas de type I est moins grande dans les séries récemment publiées. C'est dire qu'on englobait sans doute, dans les statistiques plus anciennes, des glycogénoses qui, grâce aux progrès réalisés dans les techniques d'exploration enzymatique, se révèlent maintenant appartenir à un groupe différent.

La surcharge glycogénique intéresse le foie, les reins, la muqueuse intestinale ainsi que les globules rouges et les globules blancs. Cliniquement, elle se traduit par un retard de développement staturo-pondéral et une hépatomégalie considérable. Biologiquement, elle se caractérise essentiellement par des accidents hypoglycémiques à jeun, qui sont particulièrement fréquents et redoutables dans la période

TYPES	AUTRES DENOMINATIONS	DEFICIT ENZYMATIQUE	ORGANES CONCERNES	CARACTERES DU GLYCOGENE
I	Maladie de VON GIERKE Glycogénose hépato-rénale	Glucose-6-phosphatase	Foie - Rein - Intestin Hématies - Leucocytes	Taux augmenté - Structure normale
II	Maladie de POMPE ou glycogénose cardiaque	Maltase-acide	Lysosomes de la plupart des organes	Taux augmenté - Structure normale
III	Maladie de FORBES Maladie de CORI Limite - Dextrinose	Amylo-1,6-glucosidase	Foie - Muscle - Hématies Leucocytes - Fibroblastes Muqueuse intestinale	Taux augmenté Structure : Dextrine_limite
IV	Maladie d'ANDERSEN Amylopectinose	Amylo-1,4 - 1,6-transglucosidase	Foie	Taux augmenté Structure : amylopectine
V	Maladie de MAC ARDLE	Phosphorylase	Muscle	Taux augmenté - Structure normale
VI	Maladie de HERS	Phosphorylase	Foie - Leucocytes	Taux augmenté - Structure normale
VII	Maladie de HERS	Phosphorylase-b-kinase	Foie - Muscle	Taux augmenté - Structure normale
VIII	Types proposés par HUG	Défaut d'activation de la phosphorylase corrigé in vivo par le glucagon	Foie	Taux augmenté - structure normale
IX		Défaut d'activation de la phosphorylase corrigé in vitro par le glucagon		
NON CLASSES	Maladie de LEWIS	Glycogène-synthétase	Foie - Rein	Taux diminué - Structure normale
	Maladie de TARUI	Phosphofructokinase	Muscle	Taux augmenté - Structure normale
	Maladie de THOMPSON	Phosphoglucomutase diminuée ?	Muscle ?	Taux augmenté

Tableau I : CLASSIFICATION DES GLYCOGENOSES

néo-natale, mais aussi par une acido-cétose, une hyperlipémie et une hyperuricémie.

II - LA GLYCOGENOSE DE TYPE II ou MALADIE DE POMPE.

Elle est due à un déficit en maltase-acide lysosomique. Elle intéresse par conséquent tous les organes, mais la symptomatologie cardiaque domine le tableau clinique, caractérisée par l'apparition, chez un nourrisson, d'une cardiomégalie et d'une tachycardie évoluant très rapidement vers la défaillance cardiaque irréductible. Il existe de plus une hypotonie et une hypertrophie musculaires.

III - LA GLYCOGENOSE DE TYPE III ou MALADIE DE FORBES ou LIMITE-DEXTRINOSE.

C'est le type faisant l'objet de cet exposé. Nous ne nous attarderons donc pas ici à sa description.

IV - LA GLYCOGENOSE DE TYPE IV ou MALADIE D'ANDERSEN ou AMYLOPECTINOSE.

Elle est due à l'absence d'enzyme branchante ou amylo-1,4 - 1,6-transglucosidase. Le glycogène accumulé dans le foie a des branches très longues, pratiquement sans ramification. La caractéristique essentielle de cette affection est son évolution vers une cirrhose hépatique rapidement mortelle.

V - LA GLYCOGENOSE DE TYPE V ou MALADIE DE MAC ARDLE.

Ici, le déficit enzymatique intéresse la phosphorylase musculaire. L'affection se caractérise par une douleur, une faiblesse et une raideur musculaire faisant suite à un exercice même modéré, sans augmentation concommittante de la lactacidémie.

VI - LA GLYCOGENOSE DE TYPE VI ou MALADIE DE HERS.

Elle comporte, dans sa forme classique, une diminution du taux de la phosphorylase hépatique et leucocytaire, un retard de croissance, une hépatomégalie, une hypoglycémie à jeun et une acidose sévère parfois. En fait, ce groupe n'est pas, du point de vue enzymologique, parfaitement homogène et G. HUG a proposé de décrire des types VIII et IX basés sur l'activation de la phosphorylase par le glucagon in vivo ou in vitro.

VII - LA GLYCOGENOSE DE TYPE VII, décrite également par HERS.

L'enzyme responsable est la phosphorylase-b-kinase, dont l'absence provoque une glycogénose hépato-musculaire avec retard de croissance, cirrhose hépatique, troubles cardiaques et rénaux.

VIII - LES TYPES RECEMMENT DECRITS regroupent :

A - Le déficit en phosphofructokinase musculaire donnant un tableau clinique pseudo-myopatique.

B - Le déficit en phosphoglucomutase musculaire, dont l'existence même est encore controversée.

C - Enfin, des affections qui n'entrent pas à proprement parler dans la définition des glycogénoses puisque le glycogène tissulaire est en défaut dans le premier cas, en quantité normale dans le second. Il s'agit d'une part du déficit en glycogène-synthétase hépatique, caractérisé par des crises hypoglycémiques sévères à jeun, et d'autre part, du déficit en fructose-diphosphatase hépatique -enzyme-clef de la néoglycogénèse- décrit en 1970 par L. BAKER, entraînant également des accidents graves d'hypoglycémie.

IX - LES DEFICITS PLURIENZYMATIQUES.

Mentionnons enfin que des auteurs ont rapporté l'absence ou la diminution concommittante de plusieurs enzymes de la glycolyse chez un même malade (37) (115) (52) (110). Ces cas posent des problèmes génétiques pour lesquels des explications diverses ont été proposées (6) (64) (102). En fait, de nombreux auteurs affichent à ce sujet un certain septicisme (155) et H.G. HERS (64) redresse plusieurs diagnostics de déficit plurienzymatique en déficit unique, simplement en pratiquant de nouveaux dosages sur tissus frais. Il s'agissait initialement d'échantillons altérés par la conservation, celle-ci ayant entraîné une diminution de l'activité de plusieurs enzymes.

CHAPITRE III

B I O C H I M I E E T M E T A B O L I S M E D U G L Y C O G E N E

Il y a plus de cent ans, Cl. BERNARD décrivait pour la première fois "la substance glycogène animale" qu'il obtenait à partir d'échantillons de foie et de muscle par extraction à la soude suivie d'une précipitation à l'alcool. La substance ainsi obtenue n'était pratiquement pas réductrice, s'hydrolysait en produisant du glucose et se colorait fortement par l'iode en rouge-brique. A partir de ces données chimiques, il concluait que le glycogène est une substance polymère du glucose dans laquelle les fonctions réductrices sont bloquées. Ce polysaccharide est présent dans toutes les cellules de l'organisme, mais sa concentration est maximum dans le foie (2 à 5 g pour 100 g de tissu) et dans le muscle (0,1 à 1 g pour 100 g).

Sa fonction essentielle est celle d'un"réservoir à glucose" susceptible de libérer à chaque instant dans le torrent circulatoire, par des réactions de dégradation, ce précieux combustible dont l'apport alimentaire est parfois insuffisant pour répondre à un accroissement brutal des besoins de l'organisme. Cette forme de réserve obéit à des lois physiques car, si le stock disponible était constitué de glucose libre, il faudrait deux litres de sérum glucosé isotonique répartis en énormes vacuoles intracytoplasmiques, pour réaliser les 100 g de réserve constituée dans le foie (105). C'est pourquoi l'organisme a résolu le problème en alignant bout à bout des milliers de molécules de glucose pour constituer l'énorme molécule de glycogène, de poids moléculaire compris entre un et dix millions.

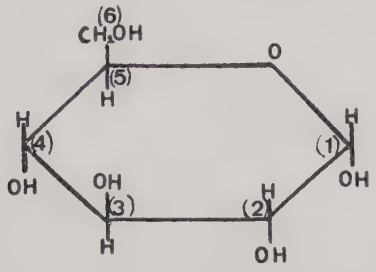
I - STRUCTURE DU GLYCOGENE

Envisageons maintenant le mode de liaison de ces molécules de glucose entre elles.

Après plusieurs hypothèses (molécule de structure linéaire

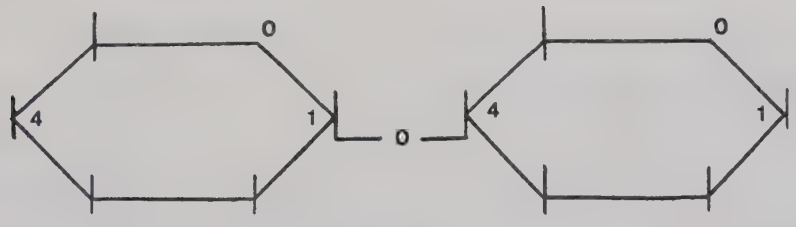
puis sphérique, lamellaire, voire en arête), celle de K. MEYER et M. FULD en 1941, propose un schéma de structure définitif : le glycogène est une molécule ramifiée ressemblant, selon l'expression de C.T. CORI, à "un arbre muni de nombreuses branches".

Représentons le glucose sous sa forme de D-∝-glucopyranose :



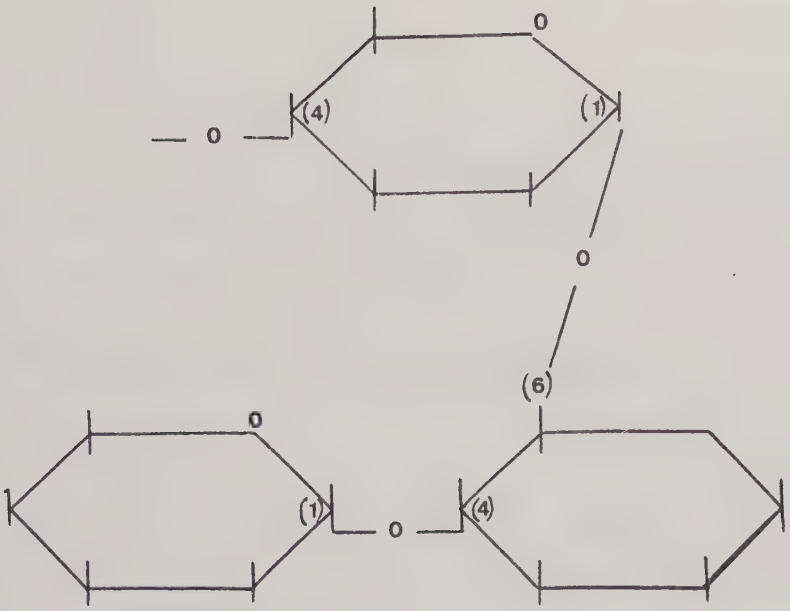
D-∝-GLUCOPYRANOSE

Dans la chaîne linéaire élémentaire du glycogène, les molécules de glucose sont unies au niveau des carbones 1 et 4 par des liaisons osidiques ∝ selon le schéma suivant :



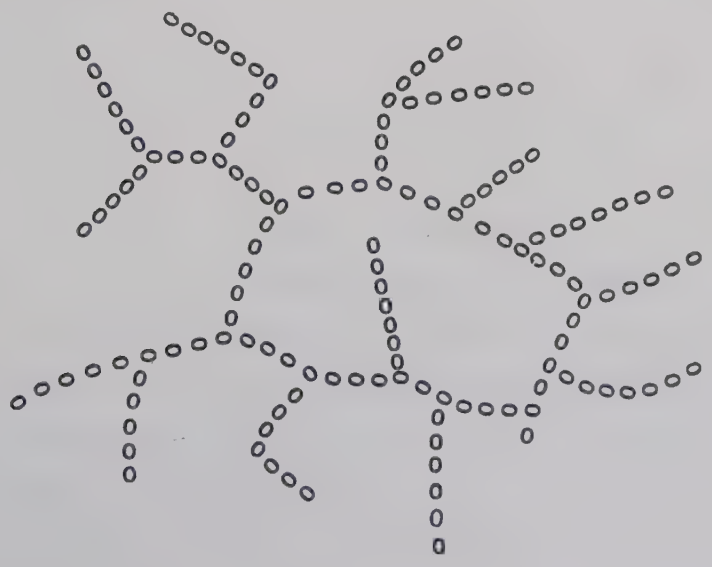
LIAISON EN 1-4

Lorsqu'un chaînon de 4 à 5 unités glucosyls est ainsi constitué, un autre chaînon identique vient se fixer par son carbone 1 sur le carbone 6 d'un glucose appartenant au premier groupe. Ainsi se trouve formé un second type de liaisons en 1-6.



LIAISON EN 1-6

On obtient ainsi, par une multiplication de chaînes et de branchements, une molécule énorme ramifiée, ressemblant à un corail ou mieux, à un arbre dont les branches et le tronc seraient constitués d'unités de glucose liées en 1-4 et les fourches de liaisons 1-6. Les chaînes internes sont constituées de 3 à 4 radicaux glucosyls et les chaînes externes en comportent 6 à 7. Il y a grossièrement un branchement 1-6 pour 10 liaisons 1-4.



STRUCTURE RAMIFIEE DU GLYCOGENE (D'APRES K.MEYER)

En fait, il existe encore des points obscurs dans les données structurales du glycogène, en particulier dans le mode de liaisons des unités glucosyls (28) (35).

II - METABOLISME DU GLYCOGENE (3) (8) (52).

A - SYNTHESE

Elle se réalise grâce à un certain nombre de transformations que doit subir le glucose amené au foie avant d'être incorporé au glycogène.

1° - Glycogène-synthétase

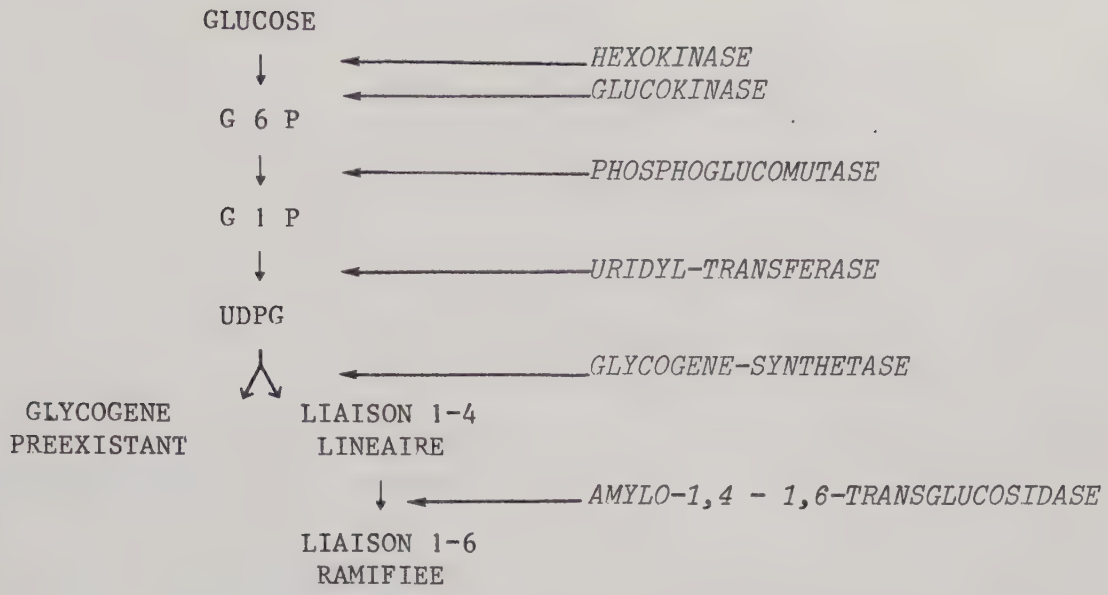
- la première étape consiste en une phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate grâce à la consommation d'une molécule d'ATP, la réaction étant catalysée par une *hexokinase* présente dans la plupart des tissus, mais pratiquement absente au niveau du foie. Dans cet organe, l'enzyme responsable est la *glucokinase*.

- Dans un deuxième temps, le glucose-6-phosphate est transformé en glucose-1-phosphate en présence de *phosphoglucomutase*.

- La troisième étape est représentée par l'activation du glucose-1-phosphate par une *uridyl-transférase* en uridyldiphosphoglucose ou UDPG. Le glucose ainsi activé se fixe sur une chaîne de glycogène en croissance par l'intermédiaire d'une liaison 1-4 grâce à une UDPG *glycogène-transférase* ou *glycogène-synthétase*.

2° - Enzyme branchante

Lorsque les chaînes linéaires deviennent trop longues, c'est-à-dire dépassent 10 résidus glucosyls, l'enzyme branchante, ou amylo-1,4 - 1,6-transglucosidase, isolée par LARNER en 1953, crée des embranchements par transfert d'une partie de la chaîne, constituant ainsi des liaisons 1-6.



SYNTHESE DU GLYCOGENE

3° - Précurseurs de cette synthèse

L'origine du glucose-6-phosphate, maillon intermédiaire capital dans la synthèse du glycogène, est variable. Si le glucose circulant, phosphorylé par l'hexokinase, est la seule source de glycogène pour le muscle, il est loin de représenter, au niveau du foie, l'unique précurseur de cette synthèse. En effet, en dehors du glucose-6-phosphate, produit grâce à la glucokinase hépatique, le foie peut emprunter pour la glycogénèse d'autre substrats apportés par l'alimentation.

a) Il peut tout d'abord s'agir d'autres sucres qui, grâce à l'action d'enzymes digestives, seront dégradés en glucose certes, mais aussi en fructose et en galactose. Or ces deux derniers sucres peuvent être des précurseurs indirects du glycogène.

- Le fructose

Il est transformé d'abord en fructose-6-phosphate, après avoir été scindé en deux trioses-phosphates :

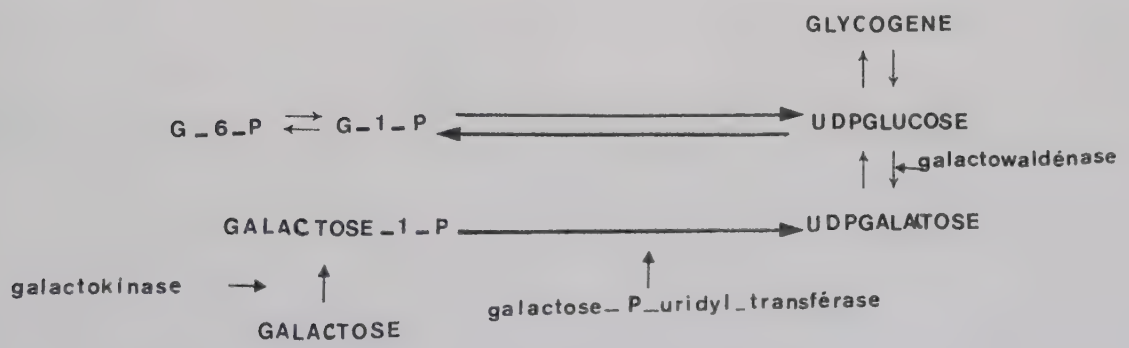
FRUCTOSE
↓
FRUCTOSE-1-PHOSPHATE
↓
TRIOSE-PHOSPHATE + TRIOSE-PHOSPHATE
↓
FRUCTOSE-1,6-DIPHOSPHATE
↓
FRUCTOSE-6-PHOSPHATE

Le fructose-6-phosphate donne ensuite du glucose-6-phosphate grâce à la *phosphohexose isomérase*.

- Le galactose

Il est phosphorylé en galactose-1-phosphate par la *galactokinase*.

Grâce à la *galactose-phosphate-uridyl-transférase*, le galactose-1-phosphate est transuridylé en UDP galactose à partir de l'UDP glucose avec libération de glucose-1-phosphate. Enfin l'UDP galactose est isomérisé en UDP glucose par la *galactowaldénase*. C'est donc au niveau de l'UDP glucose que le galactose s'insère dans la synthèse du glycogène ; il échappe ainsi à l'étape obligatoire du glucose-6-phosphate.



GLYCOGENESE A PARTIR DU GALACTOSE

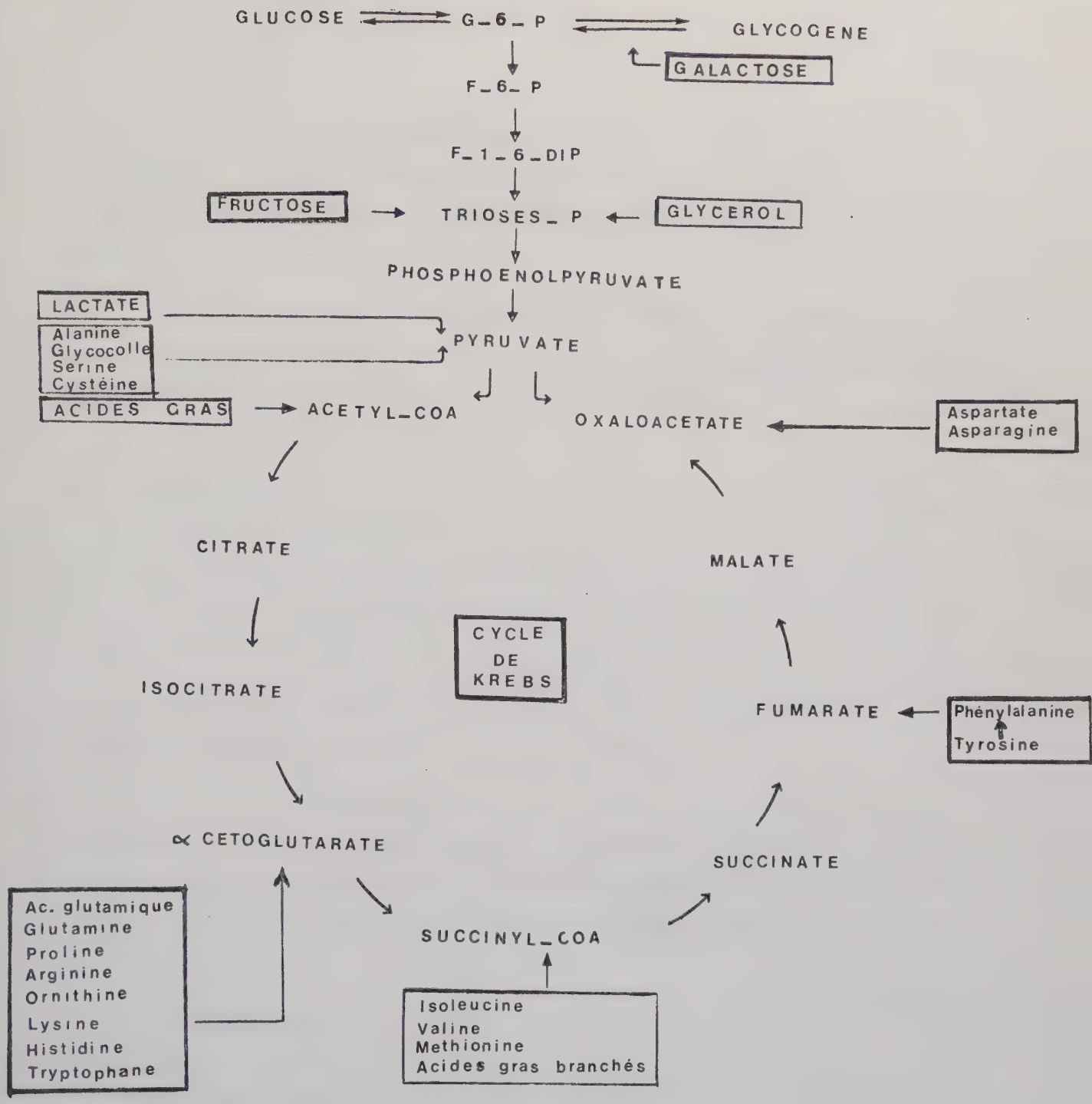


Tableau n° II = GLYCONEOGENESE

b) Mais il peut aussi s'agir de dérivés d'oses, tels que le glycérol, l'acide pyruvique et l'acide lactique. Ces différents corps, par l'intermédiaire des trioses-phosphates, conduiront au glucose-6-phosphate.

c) Enfin, il peut s'agir de substances non glucidiques :

- Les lipides sont glycogénoformateurs par l'intermédiaire de l'acétyl-coenzyme A, qui s'incorpore dans le métabolisme des glucides par l'intermédiaire du cycle de Krebs.

- Les protides, dont les produits de dégradation, les acides aminés, sont tous glycoformateurs (sauf la leucine et le tryptophane), rejoignent le métabolisme glucidique à différents niveaux dans le cycle de Krebs (acide pyruvique, acide aspartique, acide cétoglutarique, etc.).

Tous ces corps participent donc à la glyconéogénèse en empruntant la voie réversible de la glycolyse.

Le tableau II résume les différents aspects de la glyconéogénèse. Ainsi, ce schéma résume le carrefour des métabolismes glucidique, lipidique et protidique : le cycle de Krebs est le point de convergence de ces trois grands métabolismes, qui à ce niveau, ne peuvent plus être dissociés (94).

B - DEGRADATION

Pour répondre aux besoins de l'organisme, le glycogène mis en réserve subit une dégradation qui peut suivre, soit la voie phosphorolytique, soit la voie hydrolytique.

1° - La voie phosphorolytique

Elle fait intervenir deux importantes enzymes de dégradation : la *phosphorylase* et l'*amylo-1,6-glucosidase*.

a) Phosphorylase

Elle détache les branches externes du glycogène liées en 1-4,

pour libérer des molécules de glucose-1-phosphate. Celui-ci, grâce à l'action de la *phosphoglucomutase*, sera transformé en glucose-6-phosphate, véritable plaque tournante dans le métabolisme du glycogène, qui pourra avoir trois destinées :

- Soit, par une réaction d'hydrolyse irréversible, grâce à la *glucose-6-phosphatase*, le glucose-6-phosphate donne du glucose libre.

- Soit, en une série de réactions de glycolyse réversibles, le glucose-6-phosphate se dégrade en trioses-phosphate (voie d'Embden-Meyerhof) puis en acide pyruvique, en acide lactique ou en acétyl CoA pour être brûlé dans le cycle de Krebs.

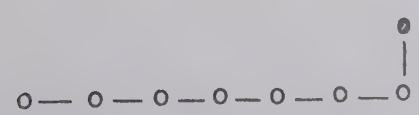
- Soit enfin, sous l'influence de la *glucose-6-phosphate deshydrogénase*, le glucose-6-phosphate est partiellement oxydé avec formation intermédiaire de pentoses-phosphates. C'est la voie oxydative directe ou shunt des pentoses-phosphates.

La phosphorylase, connue et isolée depuis les travaux de CORI, existe sous deux formes : active (a) et inactive (b). Le passage d'une forme à l'autre, mécanisme complexe, nécessite l'intervention de plusieurs enzymes (phosphorylase-kinase, AMP cyclique) sur lesquelles nous n'insisterons pas. Son action sur le glycogène s'arrête lorsque 30 à 40 % du polysaccharide, soit environ la moitié de ses branches périphériques, ont été transformés en glucose-1-phosphate.

b) Enzyme débranchante

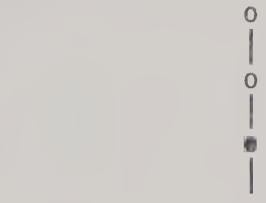
Le glycogène restant est en fait une dextrine-limite à branches externes courtes, dont la structure est discutée :

- Selon le premier schéma de CORI et LARNER, elle comprend une chaîne principale de 7 à 8 glucosyls liés en 1-4 et une chaîne latérale faite d'un seul glucosyl lié en 1-6.



CORI et LARNER
1951

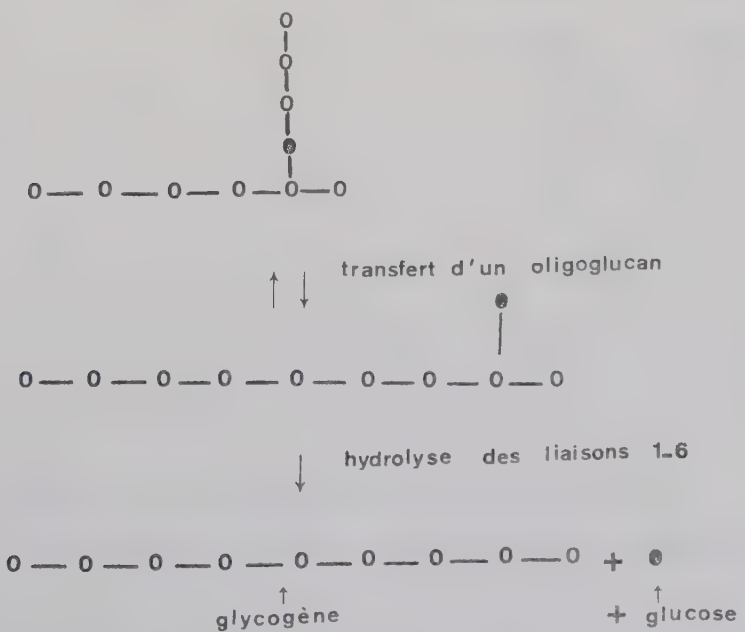
- WALKER et WHELAN ont proposé en 1960, un autre schéma composé de deux chaînes contenant chacune quatre radicaux glucosyls.



WALKER et WHELAN
1960

Dans cette dextrine-limite, obtenue après action de la phosphorylase, l'attaque des liaisons 1-6 va être obtenue par une enzyme isolée en 1951 par CORI et LARNER : l'*amylo-1,6-glucosidase ou enzyme débranchante*. Mais si on considère le schéma de WALKER et WHELAN, il faut admettre une étape intermédiaire consistant en un décrochage des résidus glucosyls situés sur la chaîne latérale au-delà de la liaison 1-6, suivie d'un transfert de ces résidus sur la chaîne principale, réaction catalysée par une *oligo-1,4 - 1,4-glucantransférase*. Ensuite seulement se produit l'hydrolyse de la liaison 1-6 grâce à l'amylo-1,6-glucosidase.

Ce mécanisme d'action en deux étapes a été confirmé expérimentalement (65) et se résume par le schéma suivant (70) :



L'enzyme débranchante comprend donc une activité transférante et une activité hydrolytique. Ces deux activités peuvent être testées séparément à l'aide de substrats spécifiques (97) mais ces deux étapes semblent être catalysées par une même protéine, l'individualisation de la glucantransférase n'ayant pas encore été réalisée (12) (13).

L'absence d'enzyme débranchante provoque l'accumulation d'un glycogène peu ramifié puisque la rupture des liaisons 1-6 ne se fait pas. La présence de cette "dextrine-limite" dans les tissus caractérise la glycogénose type III.

L'hydrolyse de la liaison 1-6 libère du glucose libre, ce qui explique la possibilité de maintien de la glycémie quand il existe un déficit en *glucose-6-phosphatase*.

Sous l'action successive de la *phosphorylase* et de l'*amylo-1,6-glucosidase*, le glycogène peut théoriquement être entièrement dégradé (93 % en glucose-1-phosphate et à 7 % en glucose libre).

2° - La voie hydrolytique

En dehors de la voie phosphorolytique, qui a été longtemps la seule connue, il existe un deuxième mécanisme de dégradation du glycogène grâce à la *δ amylase* isolée en 1959 par ROSENFELD et dénommée maltase-acide par HERS. Cette enzyme, située dans les lysosomes, scinde le glycogène, d'abord en maltase et oligosaccharide, puis finalement en glucose.

Ces lysosomes se trouvent dans la plupart des tissus. Ils ont une action lytique par les enzymes qu'ils contiennent. En cas d'absence de δ amylase, on observe une accumulation considérable de glycogène dans les sacs lysosomiaux, réalisant la glycogénose type II ou maladie de POMPE.

C - LA REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE (96)

Elle fait intervenir différentes hormones à action antagoniste.

1° - L'adrénaline et le glucagon ont un effet glycogénolytique,

car ils stimulent l'AMP cyclique donc les kinases responsables de l'activation de la phosphorylase. Signalons que l'activité de l'adrénaline s'exerce sur le foie et le muscle, alors que celle du glucagon n'intéresse que le foie. Ces deux hormones sont utilisées d'ailleurs pour des tests d'exploration des glycogénoses.

2° - D'autres hormones stimulent la glycogénèse :

- C'est le cas des glucocorticoïdes et de l'hormone de croissance, responsables de la surcharge glycogénique observée au cours du syndrome de Mauriac.
- C'est le cas également de l'insuline, qui agit sur la glycogénogénèse hépatique en stimulant la synthèse de la *glucokinase* d'une part et de la *glycogène-synthétase* d'autre part.

Il existe également d'autres systèmes régulateurs, humoraux ou nerveux, qui par leurs interactions avec le contrôle hormonal, permettent une fine adaptation du métabolisme du glycogène.

CHAPITRE IV

EXPLORATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE

Il existe différentes méthodes d'exploration de ce métabolisme. Les unes, indirectes et essentiellement biologiques, sont représentées par des dosages statiques et par des épreuves de charge qui explorent à différents niveaux la glycogénogénèse et la glycogénolyse. Les autres, directes et plus particulièrement cliniques et enzymatiques, étudient la concentration et la structure du glycogène et dosent, à partir de tissus divers, les principales enzymes impliquées dans son métabolisme. Nous parlerons d'abord des méthodes indirectes et des résultats obtenus chez les sujets sains.

A - EXPLORATION INDIRECTE

Le métabolisme glucidique de l'enfant sain a été étudié par H. LOEB (94) qui a précisé ses variations en fonction de l'âge.

1 - Dosage de la glycémie à jeun

Si la détermination du "glucose-vrai" est maintenant possible grâce à la technique chimique de NELSON-SOMOGYI ou la technique enzymatique à la glucose-oxydase, la mesure de la glycémie n'en reste pas moins approximative car elle ne représente qu'une valeur moyenne, d'une part entre la concentration en glucose des hématies et celle du plasma et d'autre part, entre la concentration veineuse et artérielle. Il existe en effet une différence sensible due au travail musculaire entre la glycémie du sang prélevé par ponction veineuse et celle obtenue à partir d'un capillaire sanguin qui, si le territoire concerné est hyperhémié, peut être assimilé à une artère. Ces réserves étant faites, on considère comme valeur normale de la glycémie : 1 g/l $\pm$ 0,20 g/l.

2 - Cycle glycémique

Il consiste à pratiquer des prélèvements répartis sur 24 heures. Habituellement, on dose la glycémie toutes les 4 heures à partir de 8 heures. Les résultats, chez le sujet normal, oscillent entre les limites des écarts-types vus précédemment.

3 - Hyperglycémie provoquée par voie orale (fig.n° 1)

Cette épreuve permet de suivre les modifications de la glycémie après absorption de 30 g de glucose à 20 % par m2 de surface corporelle. Le sujet est à jeun depuis 12 heures. Il a reçu, les jours précédents, une alimentation en hydrates de carbone représentant environ 60 % de l'apport calorique total. Elle peut être complétée par un dosage concommittant de l'acide lactique, des acides gras non estérifiés et de l'insuline.

Ce test mesure la tolérance glucidique de l'enfant suivant le chiffre maximum de la glycémie et son temps de retour à la normale. Chez l'enfant sain, le pic glycémique,correspondant à une augmentation de la glycémie de base de 0,40 à 0,60 g/l, survient 30 mn après la charge glucidique. Le retour à la normale s'obtient deux heures plus tard. La glycémie baisse ensuite de 0,20 à 0,30 g/l puis se stabilise définitivement 3 ou 4 heures après le début de l'épreuve. La tolérance au glucose étant d'autant plus grande que l'enfant est plus jeune, il faudra donc donner une charge glucidique plus élevée chez ce dernier si on veut obtenir une courbe similaire quel que soit l'âge. Mais ce test fait intervenir des facteurs de régulation de la vidange gastrique et de résorption intestinale.

4 - Hyperglycémie provoquée par voie veineuse

Elle permet d'éviter cette étape digestive. Cette épreuve a été standardisée par CONARD et se pratique de la manière suivante : on injecte par voie veineuse 0,33 g de glucose en solution hypertonique à 50 %. Les prélèvements pratiqués toutes les 4 minutes pendant 32 minutes permettent de dresser une courbe glycémique. Sur papier semi-logarithmique, on obtient une droite inclinée sur l'horizontale selon un

coefficient angulaire K qui traduit le pourcentage de glucose du compartiment extra-cellulaire disparaissant à chaque minute.

- Chez l'enfant de moins de 15 mois : $K = 2,9 \pm 0,15$
- entre 15 mois et 15 ans : $K = 2,77 \pm 0,55$

5 - Epreuve au galactose intraveineux (fig. n° 1)

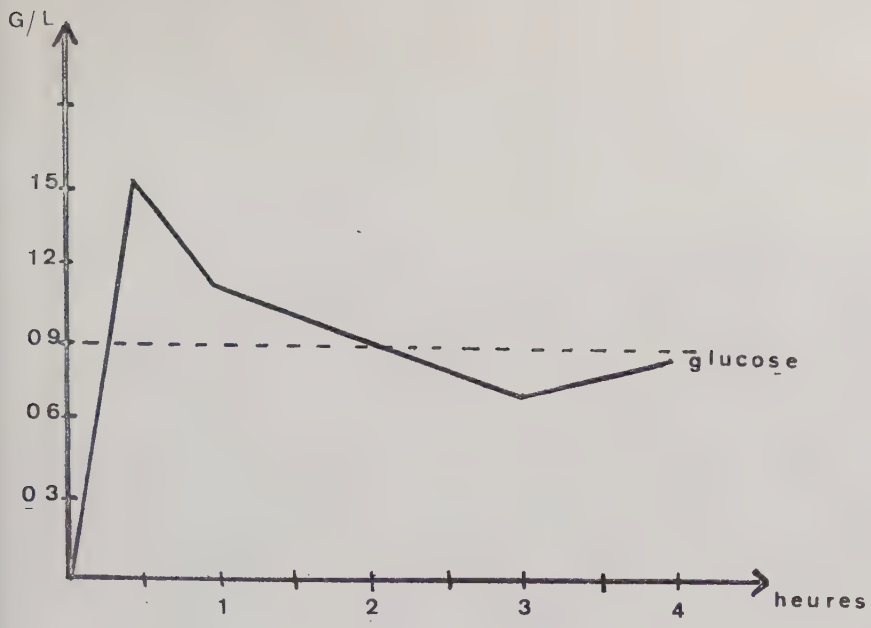
Elle explore la glycogénèse puisqu'elle entraîne une accumulation de glycogène, mais aussi la glycogénolyse en stimulant la glucose-6-phosphatase et en libérant du glucose.

Décrite par SCHWARTZ en 1957 (129), cette épreuve consiste à injecter 1 gramme par kilo de poids de galactose à 30 % dans une veine en moins de 5 minutes et à doser la galactosémie, la glycémie et la lactacidémie aux temps 0, 10, 20, 30, 45, 60 et 90 minutes. Chez le sujet normal, on observe une disparition rapide du galactose en moins d'une heure, une élévation de la glycémie de 0,40 à 0,80 g/l vers la 20e minute. Par contre, la lactacidémie reste stable autour de 200 mg/l.

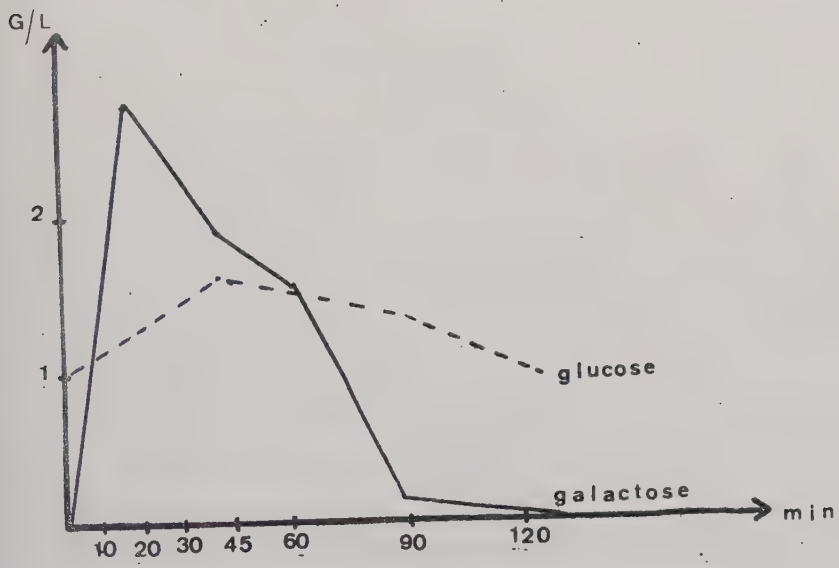
Ce test est en général préféré à l'épreuve de charge au fructose qui ne donne pas de résultat interprétable en cas d'atteinte hépatique antérieure. Chez le sujet normal en outre, l'injection de fructose ne provoque qu'une faible élévation de la glycémie (0,20 g/l en moyenne) s'accompagnant toujours d'une élévation de la lactacidémie.

6 - Epreuve de charge au glucagon (144) (120) (72) (95) (fig. n° 1)

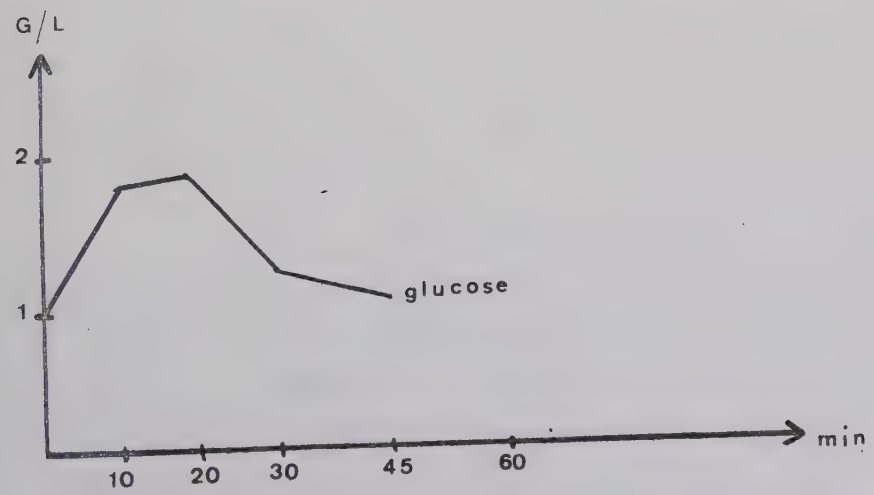
Stimulant la phosphorylase hépatique, le glucagon provoque la libération de glucose-1-phosphate après rupture des liaisons 1-4. Lorsqu'il produit une hyperglycémie, ce test permet d'affirmer l'activité de la phosphorylase, de la phosphoglucomutase et de la glucose-6-phosphatase. Si cette hyperglycémie se produit malgré une période de jeûne, on peut admettre que l'enzyme débranchante, en l'absence d'apport glucidique, a rompu les liaisons 1-6, permettant ainsi, dans un second temps, l'action de la phosphorylase stimulée.



Hyperglycémie per os



Test au galactose



Test au glucagon

Figure N°1 : Exploration du métabolisme glucidique chez le sujet sain

Ce test est donc pratiqué d'abord chez un sujet à jeun depuis 12 heures, puis chez ce même sujet 4 heures après un repas riche en glucides. Il consiste à injecter 1 mg de glucagon par m2 de surface corporelle par voie intraveineuse et à doser la glycémie aux temps 0, 10, 20, 30, 45, 60, 75 et 90 minutes. Chez le sujet normal, on assiste à une élévation de la glycémie de 0,50 à 0,75 g/l entre la 5e et la 20e minute. Le retour à la normale est obtenu autour de la 45e minute. Cette épreuve est en général préférée à l'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline, celle-ci provoquant souvent des effets secondaires gênants.

7 - Test de tolérance à la dihydroxyacétone (58)

La dihydroxyacétone (DHA) est transformée dans le foie en phosphodihydroxyacétone. Ce composé est converti soit en glucose ou en glycogène, soit en pyruvate ou en lactate.

A l'état normal, avec une prise orale de 1 g par kilo, on constate en 10 à 30 minutes, une augmentation du taux sanguin de dihydroxyacétone (de 0,3 à 1,3 g/l) ainsi qu'une élévation de la glycémie maximale en 30 minutes. La DHA disparait du sang après 30 à 60 minutes et le glucose baisse jusqu'à une valeur inférieure à la glycémie de base.

8 - Test de charge au glycérol (130) (131)

Le glycérol est un précurseur endogène majeur du glucose. En effet, 70 % des trioses-phosphates formés à partir du glycérol libéré par la lipolyse, sont convertis en glucose et en glycogène ; 30 % sont transformés en lactates. Donc l'utilisation du glycérol et ses effets sur le taux du glucose et des lactates reflètent l'efficacité de la glyconéogénèse.

Le test consiste à donner par voie orale 20 cc de glycérol (en solution à 20 %) par m2 de surface corporelle. Le taux du glycérol sanguin s'élève rapidement puis disparait en 5 heures. La glycémie augmente modérément ; le taux d'acide lactique reste stable. Le test se pratique aussi par voie veineuse : le glycérol est alors injecté en solution isotonique à 10 %. Les résultats sont comparables à ceux de l'épreuve per os : la demi-vie moyenne du glycérol est de 39,3 $\pm$ 4,3 mn et l'élévation de la glycémie de 93 $\pm$ 12 mg/l.

B - EXPLORATION DIRECTE

Elle permet l'étude du taux de glycogène, de sa structure, ainsi que celle de l'activité des principales enzymes impliquées dans son métabolisme, à partir de fragments tissulaires prélevés par biopsie de foie, de muscle, parfois de muqueuse jéjunale (107). Il y a quelques années, ces prélèvements hépatiques et musculaires étaient obtenus par biopsie chirurgicale nécessitant une laparotomie. Ensuite les fragments hépatiques furent prélevés par ponction-biopsie, le perfectionnement des techniques enzymatiques permettant, grâce à des microméthodes, d'obtenir le maximum de renseignements à partir de petites quantités de tissus (10 mg au lieu de 1 g ou plus). Actuellement, du moins dans le type de glycogénose qui nous intéresse, on tend de plus en plus à ne pratiquer que des dosages à partir des éléments figurés du sang. Ceci permet d'éviter un acte agressif chez ces enfants, en particulier le risque inhérent à toute anesthésie générale et chirurgie, risque majoré, dans certains cas de glycogénoses, par la possibilité d'une décompensation acidocétosique à cette occasion. Signalons les travaux originaux de JUSTICE (86) qui, en 1969, pratique des dosages enzymatiques à partir de cultures de fibroblastes de la peau.

1 - Précautions de prélèvements

Les fragments prélevés par biopsie doivent être débarassés de toute trace de sang et congelés dans un récipient en verre sec jusqu'au moment de l'examen. Le sang veineux est prélevé sur tube hépariné. Il est traité immédiatement à froid pour séparer les éléments figurés à étudier. Les prélèvements congelés se conservent longtemps à condition d'éviter leur dessiccation en les plaçant dans des récipients hermétiquement bouchés. S'ils doivent être adressés à un laboratoire situé à une grande distance du lieu de prélèvement, on les expédie dans un récipient contenant de la carboglace qui les conserve congelés pendant toute la durée du transport.

2 - Préparation des tissus

Les échantillons tissulaires sont pesés sur une balance de précision, découpés en morceaux plus petits, puis homogénéisés dans un

mortier avec 9 à 99 fois leur poids d'eau froide bidistillée. Ils peuvent être aussi gardés plusieurs heures dans de la glace pilée. les érythrocytes, isolés par centrifugation et lavages successifs, sont ensuite hémolysés avec de l'eau bidistillée froide. A partir de cet hémolysat, on extrait et dose le glycogène et on procède aux dosages enzymatiques, les résultats étant rapportés au taux d'hémoglobine. Les leucocytes sont isolés par sédimentation fractionnée du sang, puis homogénéisés.

3 - Techniques de dosage

Les plus fréquemment utilisées sont celles décrites par le Professeur HERS à Louvain (64).

a) Détermination de la concentration en glycogène

Les tissus sont placés dans une solution de potasse à 30 % chauffée à 100° pendant 30 minutes, puis le glycogène est précipité par l'alcool à 95°. Ensuite, grâce à une hydrolyse par l'acide sulfurique, on mesure le glucose libéré. On peut également utiliser le réactif à l'anthrone, qui permet un dosage direct du glycogène sans précipitation alcoolique. Les valeurs obtenues varient selon le type de tissu :

- dans le foie, le taux de glycogène varie de 5 à 10 % suivant la période où le dosage a été pratiqué (jeûne ou après surcharge glucidique),
- dans le muscle squelettique, le taux normal est voisin de 1 %,
- dans le muscle cardiaque, les concentrations sont inférieures à 0,2 %,
- dans la muqueuse jéjunale, les valeurs obtenues varient entre 0,3 et 0,5 %,
- dans la peau, elles sont de l'ordre de 0,08 %,
- dans les globules rouges, les concentrations habituellement obtenues sont de 100 µg par gramme d'hémoglobine.

b) Détermination de la structure du glycogène

Elle nécessite l'isolement et la purification du glycogène par digestion par la potasse et précipitation dans l'alcool tel que décrits plus haut. Le glycogène obtenu peut être combiné à l'iode. Le spectre

d'absorption du mélange est à 460 mμ . La limite-dextrine de phosphorylase, dans les mêmes conditions, absorbe à 390 mμ .

Le glycogène peut aussi être soumis à l'action d'une phosphorylase critallisée. Dans les conditions normales, la phosphorolyse intéresse 30 % de la molécule de glycogène. Si le substrat est constitué de dextrine-limite, cette phosphorolyse ne se produira que si on apporte au milieu de l'amylo-1,6-glucosidase purifiée.

C - DOSAGES ENZYMATIQUES

1 - Les causes d'erreur

Répétons à leur sujet que, si l'on veut obtenir le maximum de renseignements des techniques utilisées, il est nécessaire d'observer très scrupuleusement les consignes de prélèvement, de conservation et éventuellement de transport. Nous avons personnellement envoyé deux fois des échantillons de sang qui sont parvenus à destination en mauvais état de conservation. Dans les deux cas, il s'agissait d'un dosage d'amylo-1,6-glucosidase érythrocytaire. Une fois le prélèvement présentait à l'arrivée à Lyon une hémolyse importante. Quant à l'autre échantillon, il a été infecté durant le trajet Grenoble-Louvain.

Rappelons ici les précautions impératives qui doivent être respectées : aussitôt après le prélèvement, les biopsies sont placées dans un récipient parfaitement sec et propre. On évitera toute trace de sang sur les biopsies d'organes, celles-ci étant déposées de préférence dans un sac en plastique. Le contenant est hermétiquement bouché et immédiatement mis au congélateur. Les biopsies peuvent y rester plusieurs semaines sans s'altérer. Pendant la durée de leur transport, les fragments doivent rester congelés : on les place donc dans une bouteille thermos remplie de carboglace (64). Quant aux échantillons sanguins destinés aux dosages enzymatiques intraérythrocytaires, ils doivent parvenir au laboratoire spécialisé dans les heures qui suivent le prélèvement et sont transportés dans la glace uniquement (la congélation entraînant une hémolyse).

2 - Les techniques de dosage de l'enzyme débranchante

Il existe de nombreuses techniques de dosage de l'amylo-1,6-glucosidase et H.G. HERS en 1967 (70) en décrivait sept différentes. Cependant, il ne sera fait mention ici que des deux techniques les plus couramment employées.

a) La première, proposée par G.T. CORI et J. LARNER en 1951, mesure la formation de glucose à partir d'une dextrine-limite de phosphorylase purifiée, mise en contact avec 0,5 mg de tissu à explorer. Dans ces conditions, l'unité d'amylo-1,6-glucosidase est la quantité d'enzyme qui libère une micromole de glucose par minute et par gramme de substrat. Les valeurs normales sont voisines de 1,2 pour le foie et 0,4 pour le muscle.

b) La seconde, est celle mise au point par H.G. HERS (61) (62). Elle utilise la réversibilité de la réaction schématisant l'action de l'amylo-1,6-glucosidase:

$$\text{Limite-dextrine} + H_2O \xleftrightarrow[\text{Amylo-1,6-glucosidase}]{} \text{glycogène} + \text{glucose}$$

Elle mesure l'incorporation du C^{14} glucose au glycogène sous l'influence de l'enzyme présente dans 10 mg de tissu à étudier. L'activité est exprimée en pourcentage de la radioactivité incorporée et l'unité est la quantité d'enzyme qui incorpore 0,1 % de la radioactivité par heure et par gramme de tissu. Les valeurs normales sont voisines de 150 pour le foie, de 100 pour le muscle et de 2 par gramme d'hémoglobine dans les érythrocytes.

3 - Conséquences : les sous-groupes de la glycogénose type III

Ces différentes techniques permettant le dosage enzymatique s'adressent à une propriété particulière de l'enzyme débranchante. C'est ainsi que la première réaction décrite explore l'activité "hydrolytique" de l'enzyme et l'incorporation du glucose radioactif témoigne de sa propriété "incorporante" (150) (97).

Dans la plupart des cas de glycogénose type III, tous les types d'activité de l'enzyme, recherchés par les différentes méthodes de dosage, s'avèrent nuls. Mais dans certains cas, si l'enzyme hépatique est totalement inactive, l'enzyme musculaire par contre, bien qu'inapte à catalyser la libération du glucose, donc l'hydrolyse, est capable de positiver la réaction d'incorporation du C^{14}. Cette anomalie de l'amylo-1,6-glucosidase musculaire peut être résumée par ces deux réactions (101) :

a) L'activité incorporante de l'enzyme est possible :

$$\text{Polysaccharide} + \text{Enzyme} \rightleftharpoons \text{polysaccharide-enzyme} + \text{glucose}$$

b) Mais la libération de l'enzyme à partir du complexe formé, étape nécessaire à l'hydrolyse, est impossible :

$$\text{Polysaccharide-enzyme} + H_2O \longrightarrow \text{polysaccharide} + \text{enzyme}$$

Ces constatations ont amené à distinguer des sous-groupes parmi la glycogénose type III (150).

1) Le type III A correspond à une inactivité totale de l'enzyme dans ses différentes fonctions, que ce soit au niveau du foie ou au niveau du muscle.

2) Le type III B correspond à l'anomalie qui vient d'être précisée, c'est-à-dire à la présence d'une activité enzymatique musculaire normale au test d'incorporation du C^{14}, mais nulle quant à son action hydrolytique. Les dosages enzymatiques ont permis de préciser que, si l'amylo-1,6-glucosidase et le glycogène sont ici présents dans le muscle à un taux normal, la structure de ces deux corps est cependant anormale (43).

3) Enfin certaines techniques de dosage permettent d'étudier séparément l'activité de l'oligo-1,4 ⟶ 1,4-glucantransférase, c'est-à-dire l'activité transférante de l'enzyme. Cette nouvelle détermination est venue compliquer encore la classification du type III puisque H.G. HERS (65) rapporte un cas où cette activité enzymatique était présente dans le foie et le muscle (type III C) et un cas où, au contraire, elle était absente dans ces deux organes (type III D). La complexité

de ces deux cas est, de plus, majorée par une dissociation dans leur activité hydrolytique et incorporante. L'ensemble des propriétés enzymatiques des quatre sous-groupes est résumé dans le tableau suivant :

SOUS-GROUPES	HYDROLYSE		INCORPORATION		TRANSFERT	
	M.	F.	M.	F.	M.	F.
A	-	-	-	-	-	-
B	-	-	+	-	-	-
C	-	-	-	+	+	+
D	-	-	+	+	-	-

CLASSIFICATION DES SOUS-GROUPES DU TYPE III
D'APRES H.G. HERS (65) et D.Y.Y. HSIA (71).

Enfin le problème de classification devient pratiquement insoluble quand, dosant l'activité enzymatique dans les leucocytes et les hématies avec des techniques différentes, on obtient des "identités enzymologiques" très diverses à l'intérieur de plusieurs cas de glycogénose type III, ce qui a conduit certains auteurs à proposer de nouveaux sous-groupes sur ces bases (10) (76).

En somme, la classification de la glycogénose type III n'est pas un problème clairement élucidé à l'heure actuelle et, nous le reverrons, le support génétique de ces sous-groupes est difficile à préciser si l'on en croit les nombreuses hypothèses avancées. Quoiqu'il en soit, il est possible de tirer une conséquence pratique de ces données : à la lumière des résultats variés obtenus, il semble nécessaire, pour obtenir une caractérisation enzymatique aussi précise que possible d'un cas donné de glycogénose type III, d'étudier des prélèvements d'organes différents d'une part et d'utiliser plusieurs techniques de dosages d'autre part.

DEUXIEME PARTIE :

OBSERVATIONS

DE GLYCOGENOSE TYPE III

CHAPITRE I

OBSERVATION DE PALMA C...

I - DONNEES CLINIQUES

Palma C.. (fig. N° 2) est la cinquième enfant d'une famille originaire d'Italie du sud. Ses grand-mères paternelle et maternelle étaient cousines germaines. Ses collatéraux sont en bonne santé, mais une soeur est décédée à l'âge de neuf mois de toxicose, un frère est mort à trois mois de diphtérie. L'enfant est née à terme le 7 avril 1963. Elle pèse 3 400 g. Elle est nourrie au sein jusqu'à l'âge de dix mois, recevant un complément de lait artificiel à chaque fois qu'elle pleure. Mais depuis un mois, elle vomit la nuit, refuse parfois le sein, pleure et transpire énormément le matin. La famille, inquiète de son mauvais état général, l'adresse en consultation à la Clinique Médicale Infantile (Professeur ROGET).

On est en effet frappé par son hypotrophie (à 10 mois, elle pèse 7,400 kg et mesure 60 cm). Les téguments sont pâles et les conjonctives décolorées. Le chapelet costal et les nouures épiphysaires sont nettement palpés. L'enfant est très hypotonique, les réflexes ostéotendineux sont faibles, la station assise n'est pas acquise. De plus, l'examen révèle une énorme hépatomégalie sous forme d'une masse ferme, bilobée, avec une incisure médiane, débordant de un travers de main sous le rebord costal à droite et à gauche. Devant cet ensemble clinique, le diagnostic de glycogénose est évoqué et on pratique d'emblée une biopsie hépatique et musculaire, dont les fragments sont adressés au Professeur H.G. HERS à Louvain pour analyses enzymatiques.

II - DONNEES BIOLOGIQUES

1 - Hémogramme

Globules rouges	*4 080 000*	
	Hb : 65 %	*V.G. : 0,71*
Globules blancs	*10 900*	*PNN : 29 GL : 36,5*
		PNE : 8,5 PL : 16
		PNB : 1,5 M : 8,5
Plaquettes	*660 000*	

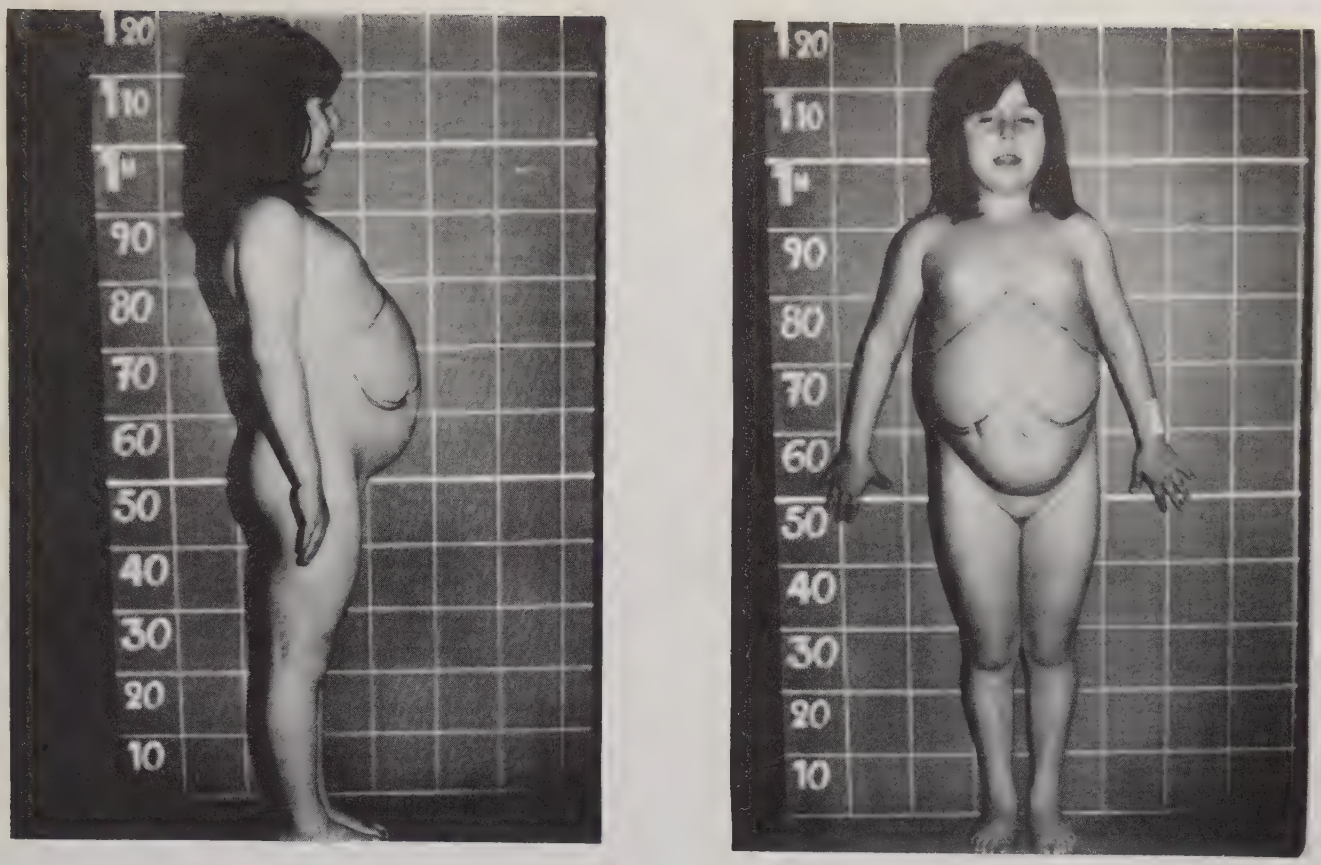


Fig. n°2 : Palma C..., 9 ans

Fig. n° 3 : Laparoscopie
Aspect macroscopique du foie.

2 - Dans les urines

Albuminurie *0*
Sucre *0*
Acétone ..... *++*

3 - Métabolisme des glucides

- *Glycémie à jeun (glucose-vrai dosé par la méthode enzymatique à la glucose-oxydase)* .... *0,80 g/l*
- *Epreuve de charge au galactose* ..... *Faiblement positive*
- *Test au glucagon à jeun* ..... *Courbe plate*
- *Glucidogramme* ..... *Augmentation des α_2 et βglycoprotéines*
- *Acide lactique à jeun* ..... *450 mg/l*
- *Acide pyruvique à jeun* ..... *12,2 mg/l*
- *pH* *7,36*
- *R.A.* ..... *19,9 mEq/l*

4 - Métabolisme des lipides

- *Lipides totaux* ..... *10,5 g/l*
- *Cholestérol* ..... *3,05 g/l*
- *Lipidogramme* ..... *βlipoprotéines augmentées (58,6 %)*
- *Acétonurie à jeun* ..... *++*

5 - Métabolisme des protides

- *Azotémie* ..... *0,25 g/l*
- *Protides totaux* ..... *61 g/l*
- *Protidogramme*
  - *Albumines* ..... *47,9 %*
  - *α1 globulines* ..... *6,6 %*
  - *α2 globulines* ..... *14,5 %*
  - *βglobulines* ..... *14,9 %*
  - *γglobulines* ..... *16,1 %*
- *Acide urique* ..... *58 mg/l*

6 - Exploration hépatique

- *Prothrombine* ..... *100 %*
- *Fibrinogène* ..... *5,10 g*
- *Plaquettes* *950 000*
- *Thromboélastogramme* ..... *Dans les limites de l'isocoagulabilité*
- *Thromboplastinoformation plaquettaire.* *normale*
- *Test d'activité plaquettaire* ..... *Normal*
- *Tests de floculation :*
  - *Mac Lagan* ..... *10 U.M.L.*
  - *Kunkel* *57*
  - *Gros* *2*
  - *Hanger* ..... *+*

METABOLISME DES GLUCIDES

DATES	GLYCEMIE	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE	TEST AU GLUCAGON	TEST AU GALACTOSE	ACIDE LACTIQUE mg/l	pH	RA mEq
1968	0,57				141	7,28	17
1969	0,34						
1971	0,35		— (im)		79 (à jeun) 544 (après repas)		
1972	0,22	courbe biphasique	+ (iv)	+	274	7,31	15

METABOLISME DES LIPIDES

DATES	LIPIDES TOTAUX g/l	CHOLESTEROL g/l	LIPIDOGRAMME	ACETONURIE
1968	10,65	2,75		—
1969	12,30	2,70		+ +
1971	8,35	2,50	β lipoproteines : 61 %	+
1972	7,10		β lipoproteines : 50 %	—

Tableau IV = EVOLUTION BIOLOGIQUE

- *Enzymes*
  - . *SGOT* ..... *310 mUI*
  - . *SGPT* ..... *210 mUI*
  - . *F-1,6-P.aldolase* ..... *2,5 u (N = 0,5)*
  - . *F-1-P. aldolase* ..... *1,45 u (N = 0,5)*
- *Bilirubine totale* ..... *6 mg/l*

7 - Exploration endocrinienne

17 hydroxycorticostéroïdes ..... *11,8 g/100 ml (Samuels et Nelson)*

8 - Métabolisme phosphocalcique

- *Calcémie* ..... *100 mg/l*
- *Phosphorémie* ..... *46 mg/l*

9 - Examen anatomo-pathologique

- *Examen histologique d'une ponction-biopsie hépatique (Professeur COUDERC)*

Le parenchyme hépatique est découpé en lobules assez réguliers par une sclérose collagène à point de départ périportal. Les cellules hépatiques sont très volumineuses, pourvues de noyaux de taille très inégale. Les cytoplasmes sont clairs finement granuleux, spécialement riches en glycogène après coloration au Carmin Best. Il s'agit d'une surcharge glycogénique du foie avec cirrhose débutante.

10 - Dosages enzymatiques

- *Foie et muscle (Professeur HERS)*	*Foie*	*Muscle*
- *Glycogène*	*14 %*	
- *Phosphorylase (u/g)*	*11*	*113*
- *Glucose-6-phosphatase (u/g)*	*1,85*	
- *Amylo-1,6-glucosidase*		
. *Hydrolyse de dextrine-limite (u/g)*	*Absence*	*Absence*
. *Incorporation du C_{14} (u/g)*	*Absence*	*Absence*
- *Maltase-acide (u/g)*	*0,44*	*0,06*

- *Globules rouges (Docteur COTTE)*
  - *Glycogène* ..... *5 070 g/g d'Hb*
  - *Amylo-1,6-glucosidase* ..... *0,6 u/g d'Hb*

11 - Electrocardiogramme ..... *Normal*

12 - Electroencéphalogramme ..... *Normal*

13 - Radiographies du squelette ..... *Signes de rachitisme et ostéoporose diffuse.*

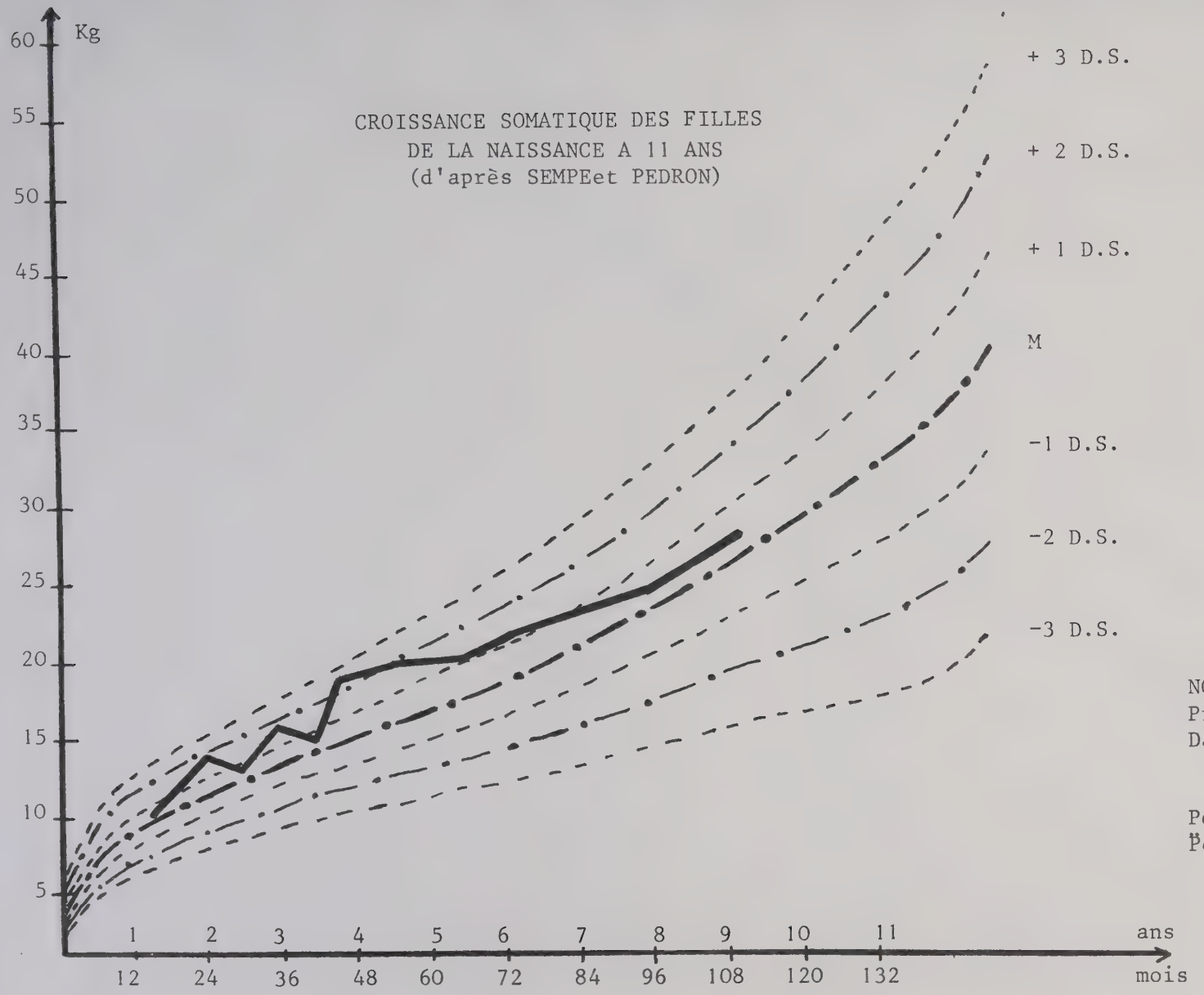
En somme, les examens biologiques, tant par l'hypoglycémie avec acétonurie et hyperlipémie, que par les données histologiques et enzymatiques, confirmaient le diagnostic de glycogénose type III A, mais l'examen anatomo-pathologique révélait l'existence d'une cirrhose inhabituelle dans ce type d'affection.

L'enfant est alors adressée à la pouponnière de Meylan, où on signale de rares malaises matinaux et de fréquentes rhinopharyngites accompagnées de bronchites. Elle reçoit quatre repas normaux pour son âge, plus un biberon de lait très sucré la nuit. Son développement psychomoteur est satisfaisant. Mais une obésité facio-tronculaire commence à apparaître, avec avance pondérale de 3 kg par rapport à la taille (fig. n° 4 et n° 5).

III - DONNEES EVOLUTIVES

Elle est hospitalisée à l'âge de deux ans et demi à la Clinique Médicale Infantile pour vomissements survenant la nuit, suivis de crise convulsive prolongée. L'état général est médiocre et la croissance staturale lente. La pâleur cutanéo-muqueuse fait entreprendre un bilan hématologique qui révèle une polyglobulie (4 980 000 globules rouges) hypochrome (V.G. : 0,55) avec, au myélogramme, une lignée érythroblastique d'aspect hémoglobinoprive, des sidéroblastes à 85 % surchargés en fer et une abondance de fer extracellulaire. Enfin l'électrophorèse de l'hémoglobine confirme le diagnostic de thalassémie hétérozygote en montrant une hémoglobine A_2 en quantité supérieure à la normale.

Durant l'année suivante, on ne note pas de maladie intercurrente, mais le retard de croissance se précise et l'obésité facio-tronculaire s'exagère (fig. n° 4 et n° 5); l'hépatomégalie est identique. Le 24 janvier 1967, Palma, alors âgée de trois ans et demi, est admise d'urgence à la Clinique Médicale Infantile pour une hématémèse abondante survenue à la suite d'efforts de vomissements. L'enfant est très pâle, le pouls filant et rapide. Le foie descend jusqu'à la crête iliaque à droite et au niveau de l'horizontale de l'ombilic à gauche. On palpe aussi, semble-t-il, une rate hypertrophiée mais la délimitation entre le lobe gauche du foie et la rate ne peut être faite avec précision. La circulation collatérale thoracoabdominale est très accusée. On évoque la possibilité d'hématémèse par le mécanisme de l'hypertension portale secondaire à une cirrhose métabolique, d'autant que celle-ci avait été authentifiée histologiquement lors de la biopsie hépatique antérieure. En effet, l'oesophagoscopie (Professeur PIAGET) objective, "en remontant depuis le cardia jusqu'à la bouche oesophagienne, la présence de petites suffusions



NOM : C..
Prénom : Palma Sexe : F
Date de naissance : 07.04.1963

Poids du père : 60 kg
Poids de la mère : 45 kg

Fig. n° 4 : CROISSANCE PONDERALE

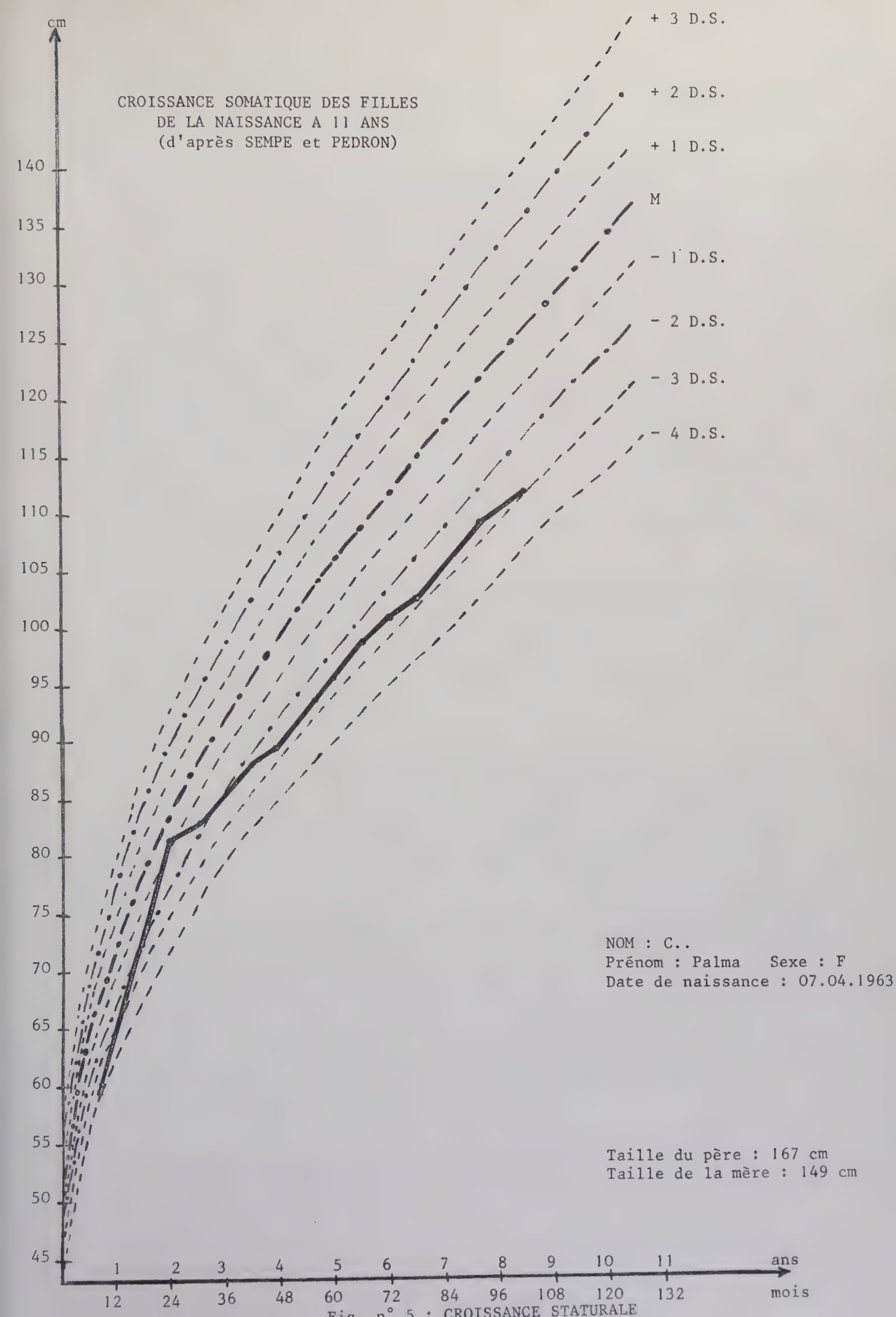


Fig. n° 5 : CROISSANCE STATURALE

sanguines près du cardia et de tuméfactions variqueuses qui vont en diminuant à mesure que l'on monte. Tous ces éléments sont en faveur de l'existence de varices oesophagiennes". Celles-ci sont de plus confirmées par le transit oesophagien qui montre un aspect vermoulu de l'extrémité inférieure de l'oesophage, pouvant correspondre à de petites varices oesophagiennes (fig. n° 9). La scintigraphie hépatique, malgré la faiblesse de fication, montre, outre un foie volumineux, une bande de fixation verticale à gauche correspondant vraisemblablement à la rate. La splénoportographie ne peut malheureusement être pratiquée à cause de l'état local (énorme lobe gauche hépatique). Il n'existe pas de signe d'hypersplénisme à l'hémogramme et l'électrophorèse ne montre pas d'anomalie notable. Cependant les transaminases sont élevées et les tests de floculation perturbés (tableau III). On ne retrouve pas d'anomalie plaquettaire. Durant l'hospitalisation survient une petite hématémèse, mais on ne pose pas d'indication chirurgicale immédiate, l'enfant restant cependant sous surveillance médicale constante. Palma est donc revue régulièrement en consultation : l'hépatomégalie paraît augmenter (le lobe droit s'arrêtant à 2 cm au-dessus du pubis) et l'enfant se plaint très souvent de douleurs abdominales en rapport avec des accès de ballonnement et une constipation opiniâtre.

En 1969, elle fait un séjour de trois mois à l'hôpital Renée Sabran (Docteur HERMIER), qui se déroule sans incident. On retient, à cette date, l'hyperlipémie, l'élévation des transaminases et l'importante rétention de la BSP. Par contre, la prothrombine et les tests de floculation sont sensiblement normaux. Mais un syndrome d'hypocoagulabilité est signalé, avec augmentation de la constante de thromboplastine et gros déficit de la consommation de la prothrombine. Les plaquettes sont à 460 000 (tableau III).

L'enfant est ensuite suivie en consultation à la Clinique Médicale Infantile. L'hépatomégalie est inchangée mais les troubles digestifs s'émendent. Si le profil enzymatique demeure élevé, le taux de rétention de la BSP s'est normalisé. Les protides totaux, les lipides totaux et l'uricémie sont élevés. La glycémie à jeun se maintient autour de 0,50 g/l (tableau III). Le retard statural persiste (-3 D.S.) mais le poids est normal pour l'âge (fig. n° 4 et n° 5).

De juin à novembre 1971, lors d'un nouveau séjour à Giens (Docteur HARTEMANN) un test au glucagon intramusculaire, pratiqué à jeun et après un repas, ne montre aucune élévation de la glycémie. Les anomalies de l'hémostase ne sont plus retrouvées. L'insulinémie est inférieure à 10 U/ml après 18 heures de jeûne, puis s'élève à 74 U/ml, une heure après un repas. L'épreuve de jeûne de 18 heures, si elle provoque une importante acétonurie, n'entraîne ni hypoglycémie sévère (0,60 g/l), ni accident convulsif. L'acide urique sanguin s'élève mais son élimination urinaire est subnormale (tableau III). Pour lutter contre l'obésité, un régime à 1000 calories, dont 500 calories de glucides, est conseillé lorsque l'enfant quitte l'hôpital Renée Sabran.

Palma est ensuite régulièrement revue à la consultation de la Clinique Médicale Infantile. Le régime n'est absolument pas suivi et l'obésité s'exagère. Le 21 mai 1972, elle est de nouveau hospitalisée

METABOLISME DES PROTIDES

DATES	PROTEINES TOTALES g/l	PROTEINOGRAMME	ACIDE URIQUE mg/l
1968	78,5	albumines 52 % α_1 globulines 3 % α_2 — 13 % β — 15,5% γ — 16,5%	50
1969	82		
1971	83		81 (acide urique urinaire 520mg/j)
1972	78	albumines 52% α_1 globulines 3,5% α_2 — 12,5% β — 15 % γ — 17 %	71

EXPLORATION HEPATIQUE

DATES	BILAN HEMOSTASE	TESTS DE FLOCULATION	BSP	ENZYMES mui	BILIRUBINE mg/l
1967	prothrombine=87% aps = N le plaquettes=360000	kunkel : 55 u V.		SGOT : 840 SGPT : 340	
1968	consommation de la prothrombine: ↘	mac lagan: 33 u ml gros : 3 hanger : +	15' : 76% 45' : 26%	SGOT : 300 SGPT : 350	
1969	prothrombine=100%				
1971	prothrombine=100%		15' : 20% 45' : 72,5%	OCT : 8,7	
1972	thromboelastogramme = isocoagulabilité plaquettes=400 000			SGOT : 197 SGPT : 257 LDH : 213 aldolase : 26,4	8

Tableau III = EVOLUTION BIOLOGIQUE

METABOLISME DES GLUCIDES

DATES	GLYCEMIE g/l	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE	TEST AU GLUCAGON	TEST AU GALACTOSE	ACIDE LACTIQUE mg/l	pH	RA mEq
1967	0,90					7,36	19,9
1968	0,53				131	7,33	
1969	0,41					7,30	22
1970	0,51						
1971	0,75		– (im)		87 (à jeun) 308 (après repas)		
1972	0,15	courbe paradiabétique	+ (iv)	+	222		21,5

METABOLISME DES LIPIDES

DATES	LIPIDES TOTAUX g/l	CHOLESTEROL g/l	LIPIDOGRAMME	ACETONURIE
1965		3		+
1967		2,50		
1968	13,5	2,05		+
1969	15,8	4,30		+ + +
1970	10,8	2,85	β lipoproteines : 69%	+
1971	12,75	3,10		+ +
1972	7,2	2,3	β lipoproteines : 59%	+

Tableau III = EVOLUTION BIOLOGIQUE

pour un bilan annuel. Elle a maintenant 9 ans. Son retard est toujours accusé, la courbe se situant actuellement entre -3 et -4 D.S. Par contre, le poids est supérieur à la moyenne puisqu'il existe un excès de poids de 10 kg par rapport à la taille (fig. n° 4 et n° 5). C'est une enfant d'intelligence subnormale (Q.D. à 84), nonchalante et triste. Elle redoute les remarques de ses camarades qui se moquent de sa petite taille, de son abdomen volumineux et de son inaptitude à participer à leurs jeux turbulents. Elle transpire beaucoup au lever et boit avec avidité son petit déjeuner très sucré.

A l'examen clinique, on remarque un déficit des muscles rachidiens et du tronc, puisqu'elle ne passe de la position couchée à la position assise qu'avec l'aide des mains. Par contre, si on retrouve une hypertrophie importante du quadriceps, il n'existe pas de déficit évident au niveau des ceintures. L'hépatomégalie est toujours volumineuse (débord de 14 cm à droite sur la ligne mammelonnaire, de 10 cm à gauche), ferme et indolore. La rate ne parait pas palpable. La circulation veineuse est très apparente. Les seules anomalies biologiques persistantes sont l'hypoglycémie et l'élévation des enzymes hépatiques (tableau III). L'hyperglycémie provoquée per os montre une courbe paradiabétique (fig. n° 6), la réponse insulinique durant ce test étant biphasique et de grande amplitude. L'injection de galactose entraîne une élévation de la glycémie (fig. n° 7). Enfin, le test au glucagon, pratiqué par voie intraveineuse, révèle une courbe glycémique plate à jeun, mais ascendante après un repas riche en glucides (fig. n° 8). Sur le transit oesophagien de contrôle (fig. n° 9), on retient des plis creux présentant des dimensions nettement élargies et réalisant un aspect de varices du tiers inférieur de l'oesophage. Lors de cette hospitalisation, on pratique une laparoscopie, suivie d'une biopsie à la pince et d'une ponction-biopsie à l'aiguille, afin de contrôler l'évolution de la cirrhose diagnostiquée en 1964.

La laparoscopie (Professeur RACHAIL) montre une "hépatomégalie portant sur les deux lobes hépatiques dont la surface est légèrement bosselée, de coloration orange-pâle. Le rebord antérieur des lobes hépatiques est très nettement émoussé, notamment à gauche, où quelques incisures dessinent une vague segmentation. Aucune nodosité n'apparait en surface. La consistance du parenchyme hépatique offre une résistance élastique au palpateur. La vésicule biliaire semble normale. Il n'y a aucun signe d'hypertension portale au niveau du ligament rond. La rate n'a pas été observée. En conclusion, l'aspect endoscopique est surtout celui d'un foie de surcharge" (fig. n° 3).

L'examen histologique des fragments prélevés (Professeur STOEBNER) montre "une surcharge glycogénique massive conférant aux hépatocytes l'aspect de cellules végétales. Les noyaux sont centralisés, denses, parfois encombrés d'une vacuole glycogénique. A partir des espaces portes se développe une fibrose étoilée qui contient quelques lymphocytes mêlés à d'autres cellules mononucléées, des néocanalicules biliaires et des îlots paucicellulaires d'hépatocytes. La tendance annulaire de cette fibrose est nettement visible après coloration spéciale. Cet aspect n'est pas habituellement décrit dans les glycogénoses. En somme glycogénose à évolution cirrhogène" (planche Ia et b). L'étude

PALMA C... 2-6-1972

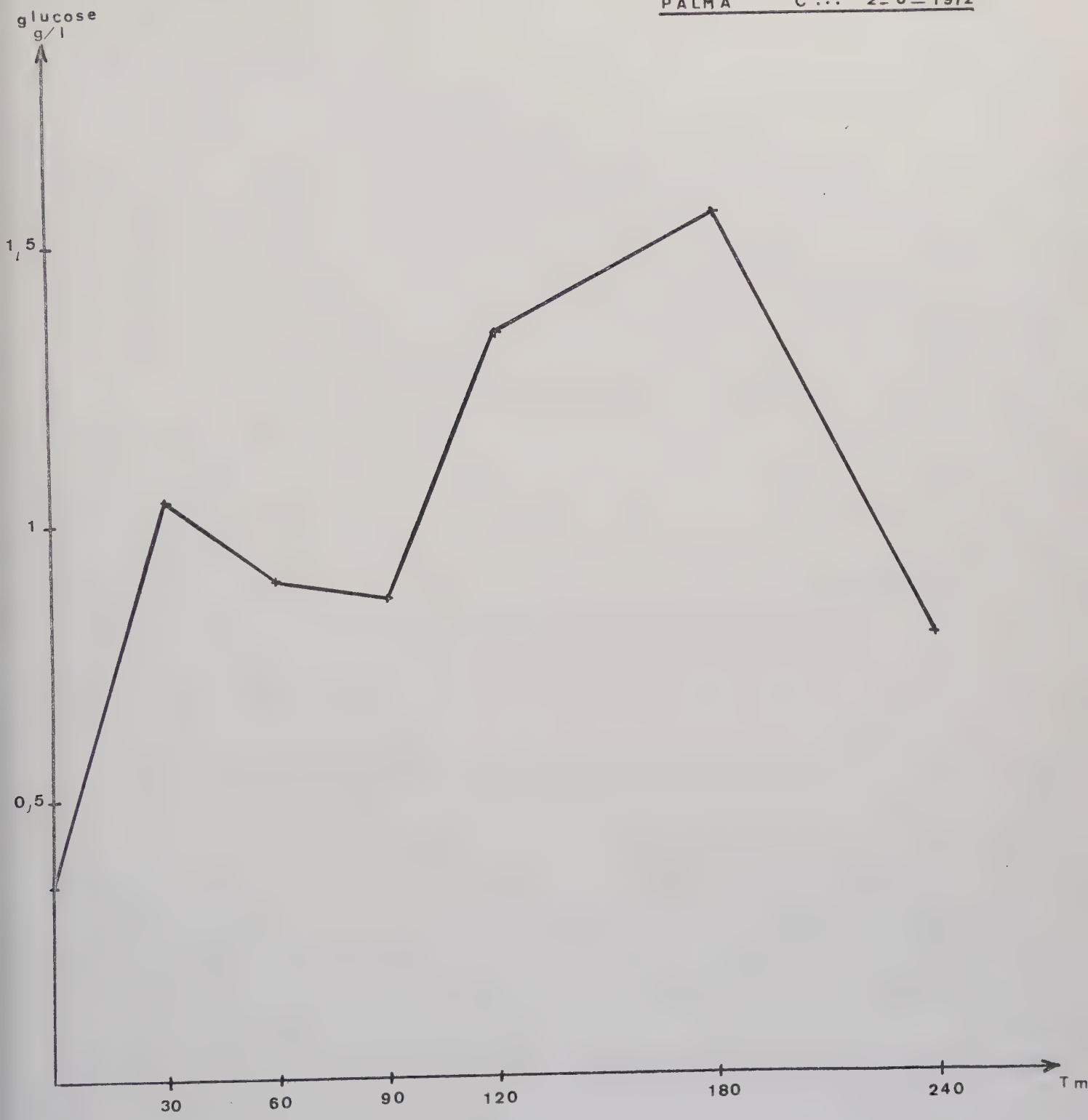
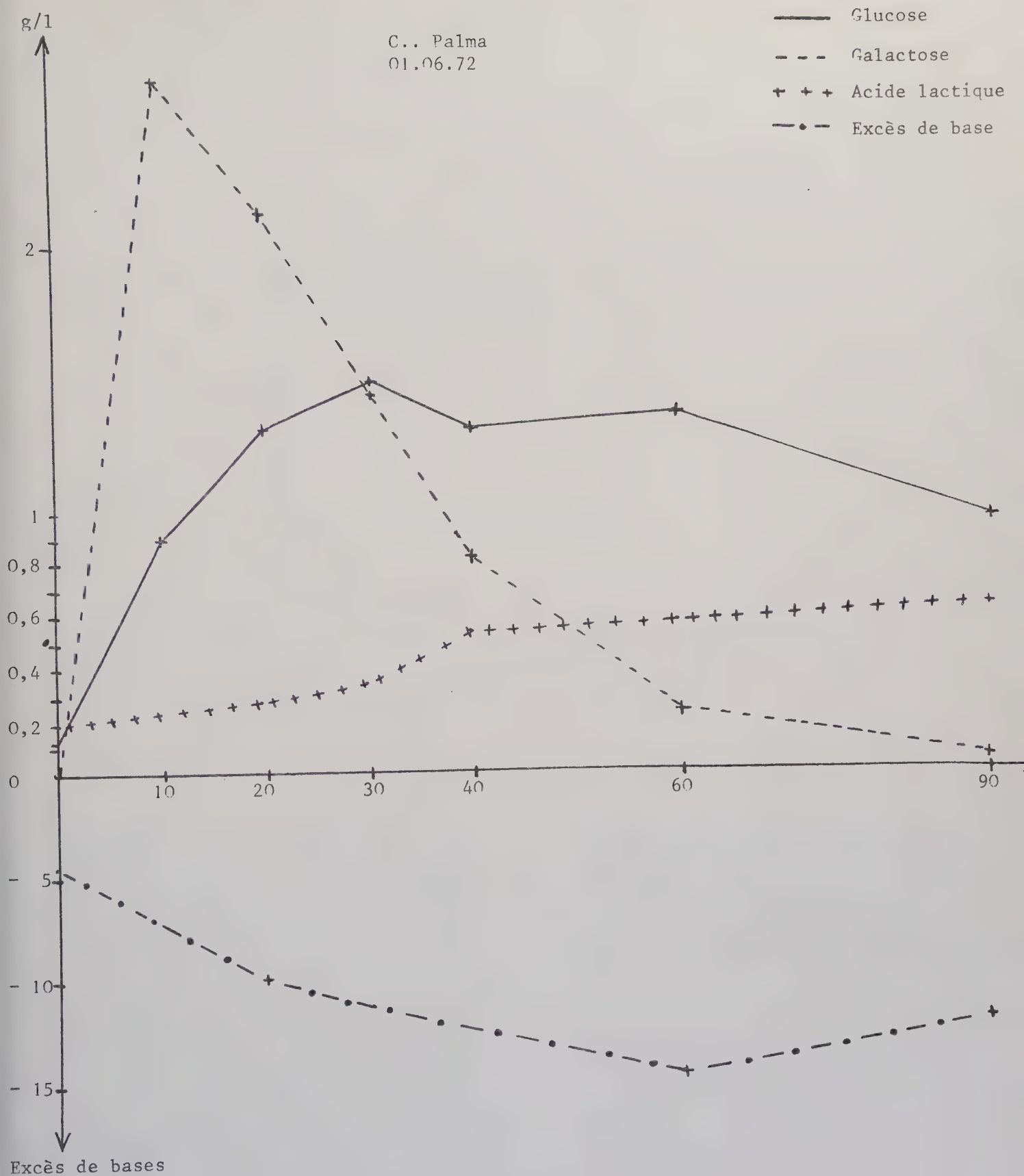
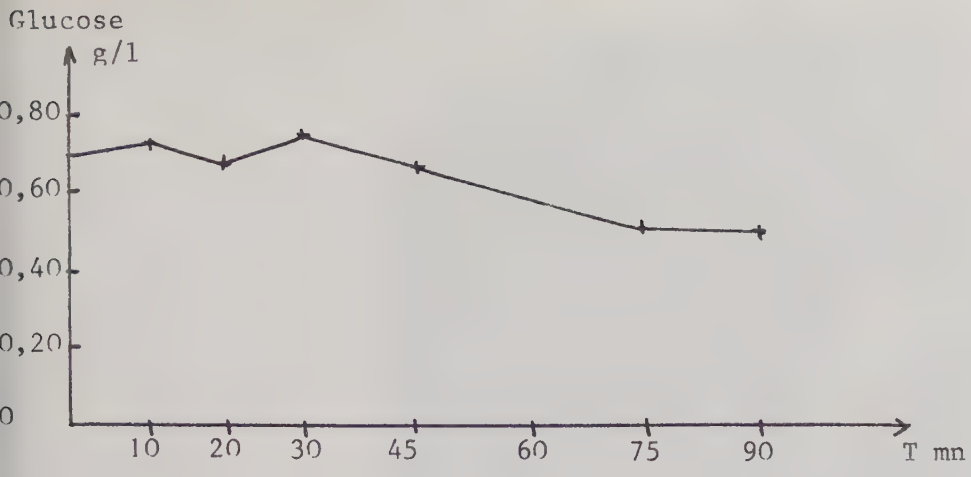


Fig nº 6 = HYPERGLYCEMIE PER OS

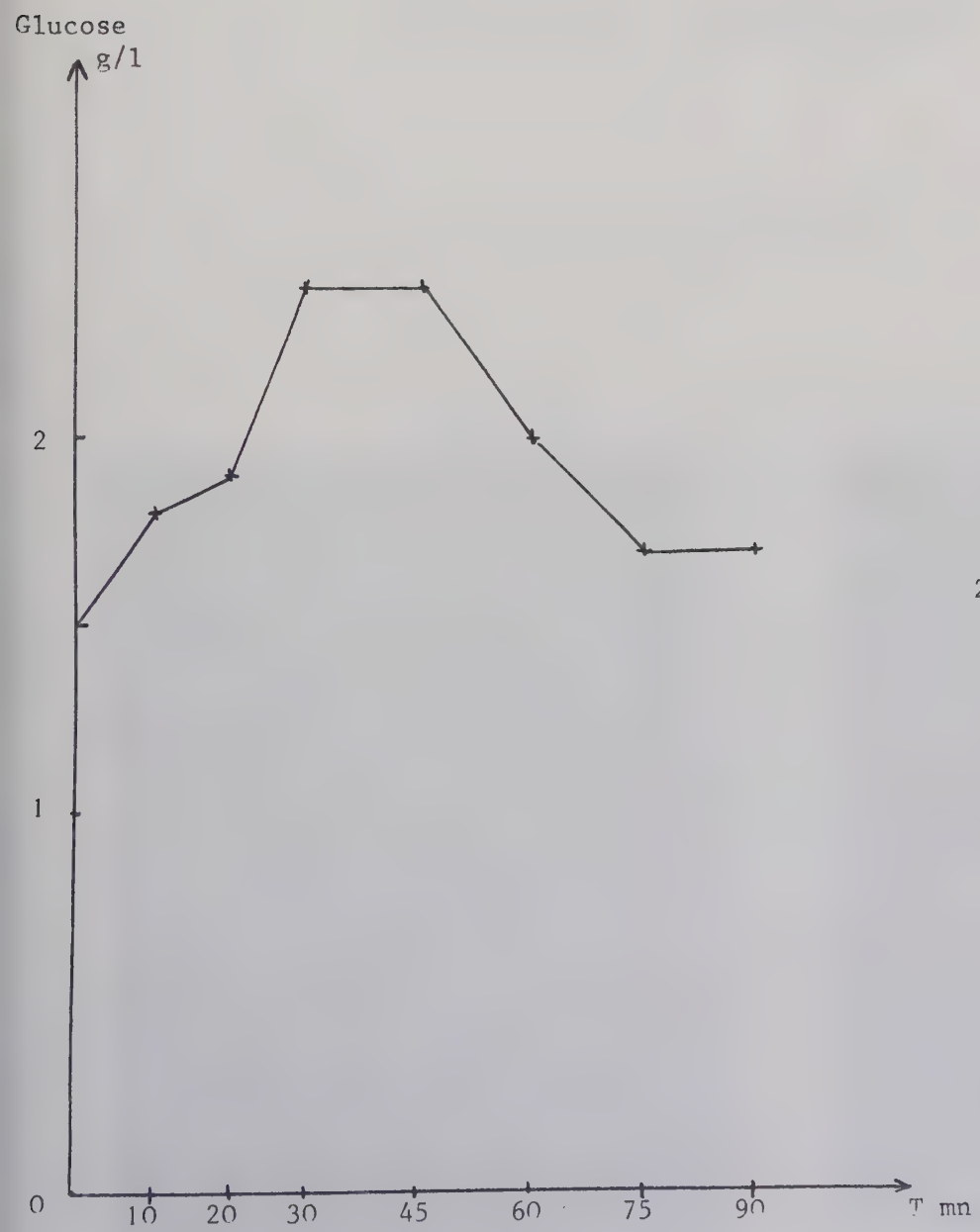


EPREUVE DE CHARGE AU GALACTOSE

Fig. n° 7



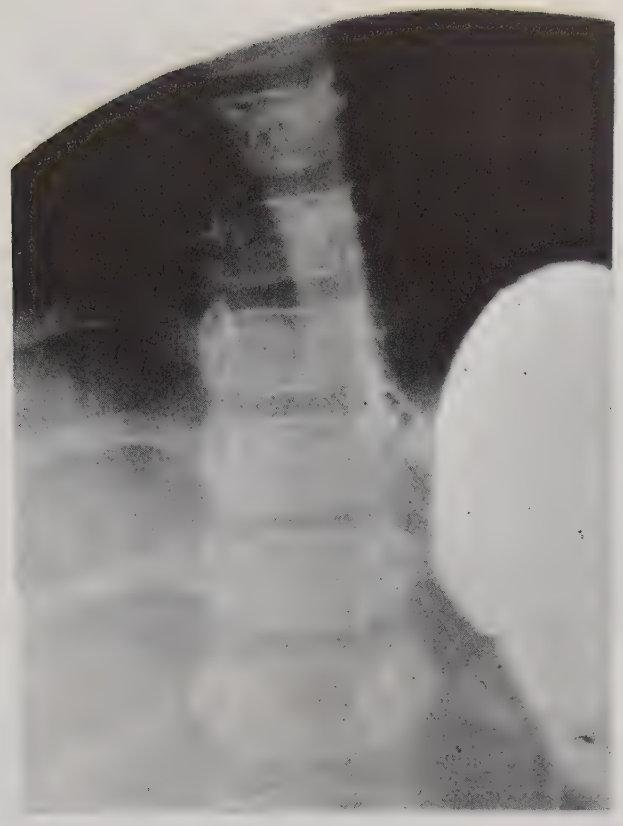
1 - TEST AU GLUCAGON
A JEUN



2 - TEST AU GLUCAGON
APRES REPAS RICHE EN GLUCIDE

C. Palma
25.05.72

Fig. n° 8



1967

Fig. n° 9 : Transit oesophagogastrique
Varices oesophagiennes sur
les clichés de 1967 et 1972

1972

1972

Planche Ia :

Des travées fibreuses grêles découpent le parenchyme en nodules de taille variée.
72 G 59 619 A Trichrome x 6,3

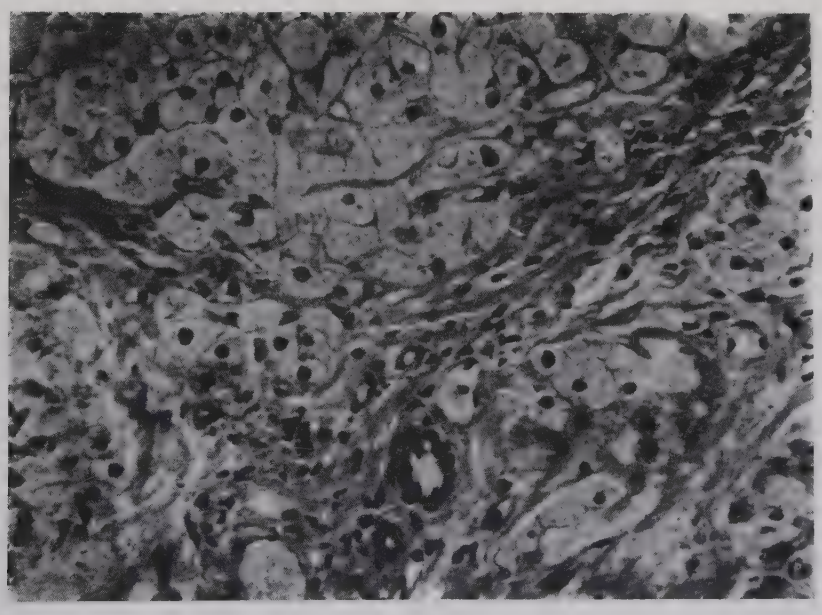


Planche Ib :

La fibrose contient un infiltrat de cellules mononucléées à prédominance lymphocytaire. Elle dissèque le parenchyme hépatique en isolant des îlots paucicellulaires d'hépatocytes à cytoplasme clair et spumeux typique de glycogénose.
72 G 59 619 B HES x 25

PLANCHE I : FOIE

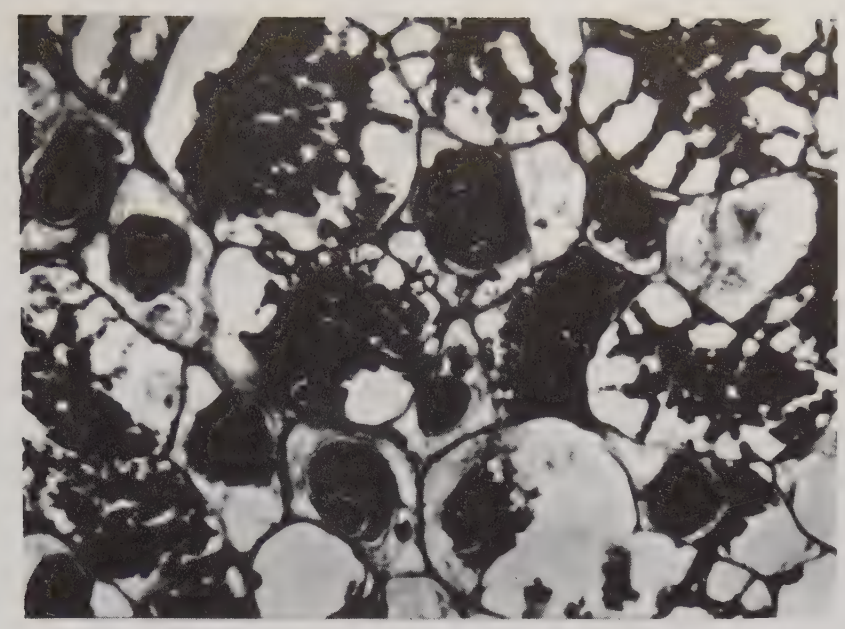


Planche Ic :

Atrophie musculaire évidente : fibres de calibre inégal, raréfaction et centralisation myofibrillaire, formations annulaires de Bataillon-Haidenhain. Les vastes plages latérales qui paraissent optiquement vides sur ce cliché contiennent du glycogène que les colorations spéciales mettent en évidence.
72 G 59618 B Trichrome x 40

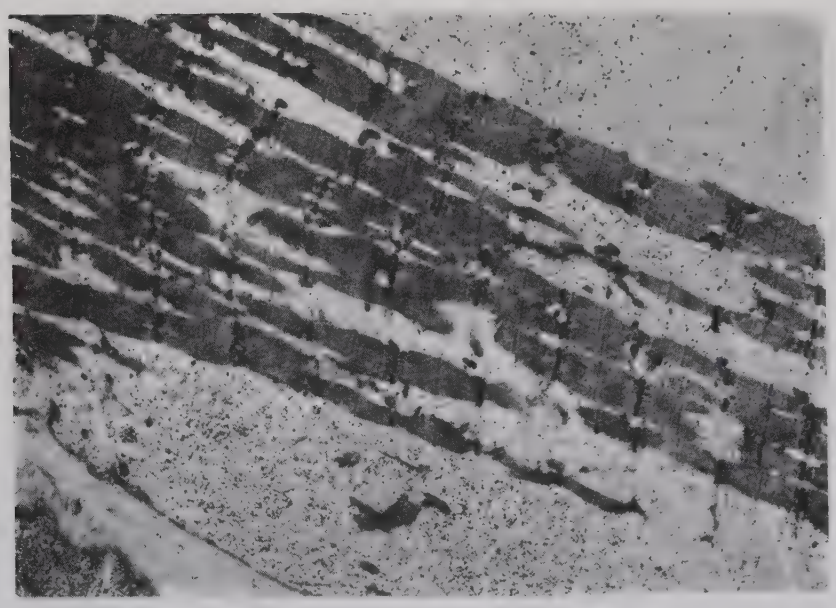


Planche Id :

Image typique d'atrophie par surcharge glycogénique : les myofibrilles, rarefiées, espacées et d'inégal diamètre, baignent dans un sarcoplasme rempli de particules glycogéniques β .
103/72/3 x 5940

PLANCHE I : MUSCLE

Quant à l'électromyogramme (Docteur LARRIBAU), il ne révèle pas d'anomalie myogène évidente. "Dans le deltoïde gauche, le tracé peut être considéré comme normal : pour une contraction de faible intensité, on obtient un tracé simple fait de potentiel bi ou triphasique de 700 à 1000 microvolts. Durant la graduation de la contraction musculaire, le recrutement parait normal pour aboutir, à la contraction maximale, à un tracé interférenciel particulièrement riche. Dans le quadriceps gauche, les potentiels d'action ont une morphologie normale, il n'y a pas de recrutement trop rapide ; cependant, à la contraction maximale, on obtient un tracé interférenciel particulièrement riche".

Enfin à l'examen histologique d'une biopsie musculaire (Professeur STOEBNER) (planche Ic), "les fibres musculaires contiennent de volumineuses vacuoles optiquement vides, colorables en partie par l'acide périodique Schiff. En plus de cette surcharge existent quelques signes d'atrophie avec macrophagie de fibres isolées et formations de fibres annulaires". L'étude ultrastructurale (planche Id) est actuellement en cours.

Palma présente donc une glycogénose de type III A à évolution inhabituelle : en effet au niveau du foie, la surcharge glycogénique s'est compliquée d'une cirrhose qui, par le mécanisme de l'hypertension portale, est responsable des hématémèses survenues en 1967. Aucun accident hémorragique ne s'est produit depuis, mais l'évolution cirrhogène de cette glycogénose a été confirmée par un récent examen histologique et il est probable qu'il persiste de petites varices oesophagiennes objectivées par le transit oesophagien.

CHAPITRE II

OBSERVATION DE DALIDA C...

I - DONNEES CLINIQUES

Dalida C.. (fig. n° 11), soeur de la précédente, est née à domicile le 17 juillet 1965, au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux. Elle pèse 2 900 g. Elle est nourrie d'emblée au lait de vache coupé à moitié et sucré et reçoit sept à huit biberons par jour.

Elle est hospitalisée à la Clinique Médicale Infantile à l'âge de 4 mois pour diarrhée. On est d'emblée frappé par l'état de dénutrition de l'enfant, qui n'a pris qu'un kilo depuis la naissance. La taille est petite (55 cm), le panicule adipeux très réduit. Outre l'hypotonie (elle ne tient pas encore sa tête), l'examen clinique retrouve une hépatomégalie lisse et ferme qui déborde le gril costal droit de 9 cm sur la ligne mammelonnaire. Durant l'hospitalisation, on constate des accès de pâleur le matin à jeun sans acétone dans les urines cependant.

II - DONNEES BIOLOGIQUES

1 - Hémogramme

Globules rouges *3 470 000*
Hb : 10,85 *V.G. : 1*

Globules blancs ..... *12 900* *PNN : 51* *GL : 36*
PNE : 0 *PL : 6*
PNB : 0 *M : 6*

Plaquettes *292 000*

2 - Dans les urines

Albuminurie *0*
Glucose *0*
Acétone *0*

3 - Métabolisme des glucides

- *Glycémie à jeun (glucose-vrai)* ..... *0,70 g/l*
- *Test au glucagon à jeun* ..... *Courbe plate*
- *pH* *7,37*
- *R.A.* ..... *17,3 mEq/l*

Fig. n° 11 : Dalida C..., 6 ans 10 mois

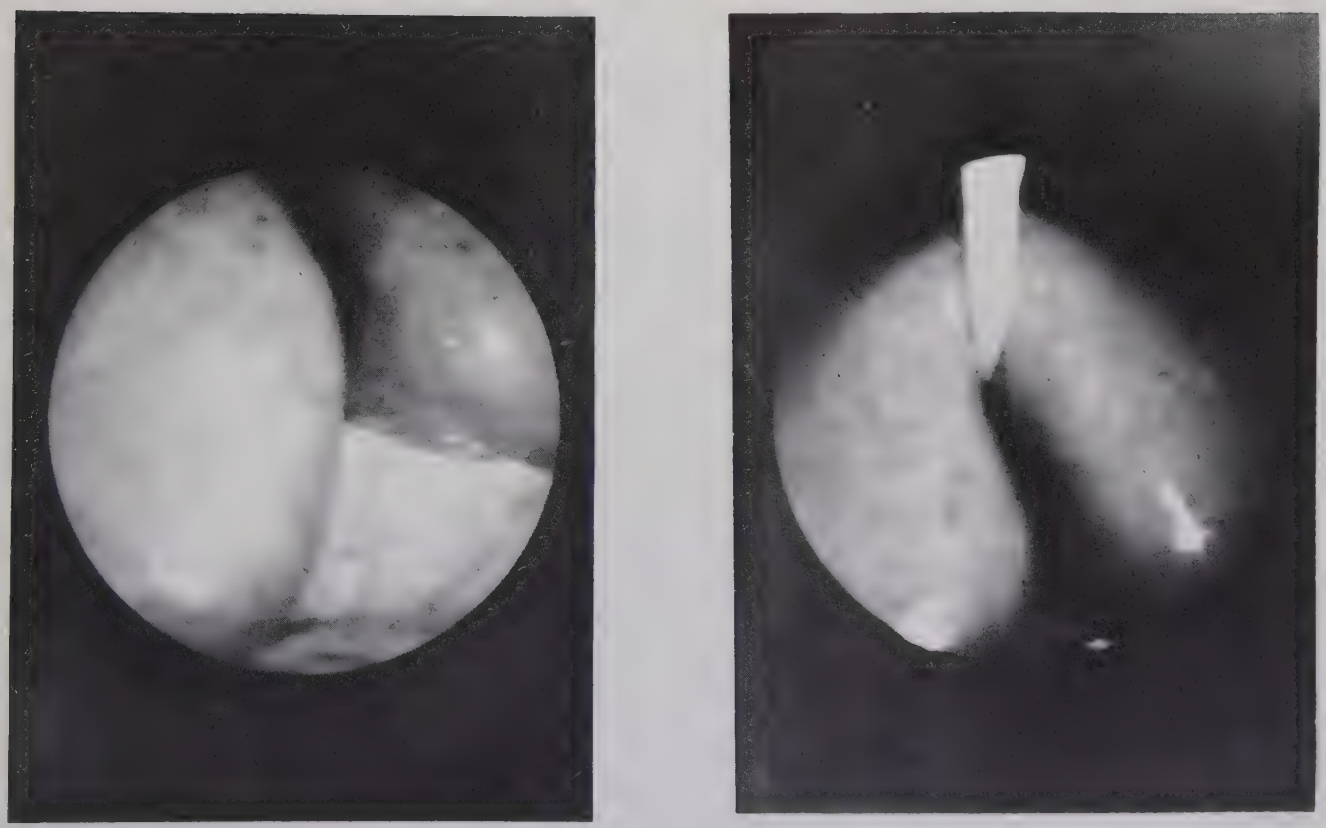


Fig. n° 12: Laparoscopie

Aspect macroscopique du foie.

4 - Métabolisme des protides

- *Azotémie ..... 0,30 g/l*
- *Protides totaux ..... 57 g/l*
- *Acide urique ..... 15 mg/l*

5 - Métabolisme des lipides

- *Lipides totaux ..... 6,25 g/l*
- *Cholestérol ..... 1,65 g/l*

Sa soeur étant porteuse du trait thalassémique, on pratique à Dalida une électrophorèse de l'hémoglobine qui ne montre pas d'anomalie. L'électrocardiogramme et l'électroencéphalogramme sont normaux.

A cause de son état de dénutrition, la biopsie chirurgicale du foie n'est pas pratiquée mais par similitude avec sa soeur, on avance pour Dalida le diagnostic de glycogénose type III A.

III - DONNEES EVOLUTIVES

Sous l'influence d'une alimentation riche en glucides et d'un fractionnement des repas, on assiste à la disparition des malaises, à la reprise de la croissance (1600 g en deux mois pour une croissance staturale de 2 cm) et à un éveil psychomoteur. Mais la taille du foie reste inchangée et l'hypotonie persiste.

L'enfant est adressée à la pouponnière de Meylan où elle ne présente aucun accident d'hypoglycémie. Son développement staturo-pondéral reste lent puisqu'à 13 mois, elle pèse 7 500 g (entre -2 et -3 D.S.) et mesure 66 cm (entre -3 et -4 D.S.) (fig. n° 13 et n° 14).

Au début de l'année 1969, elle fait un premier séjour à l'hôpital Renée Sabran à Giens (Docteur HERMIER), où aucun incident ne survient. Cependant, la glycémie à jeun est basse, la lipémie, l'acide urique et les transaminases s'élèvent (tableau IV).

De 1969 à 1971, elle est régulièrement suivie à la consultation de la Clinique Médicale Infantile où on note : un retard statural net, le retard pondéral tendant à se combler (fig. n° 13 et n° 14) ; l'apparition progressive d'un visage poupin et d'une obésité tronculaire (fig. n° 11) ; un abdomen volumineux, météorisé avec une circulation veineuse collatérale qui s'affirme ; une hypotonie musculaire globale, avec masses musculaires de petite taille et un peu fermes ; des rhinopharyngites et des épistaxis à répétition. La glycémie à jeun demeure autour de 0,30g/l sans accident clinique. La lipémie baisse, il n'existe pas de signe biologique d'atteinte hépatique (BSP normale) en dehors d'une élévation des

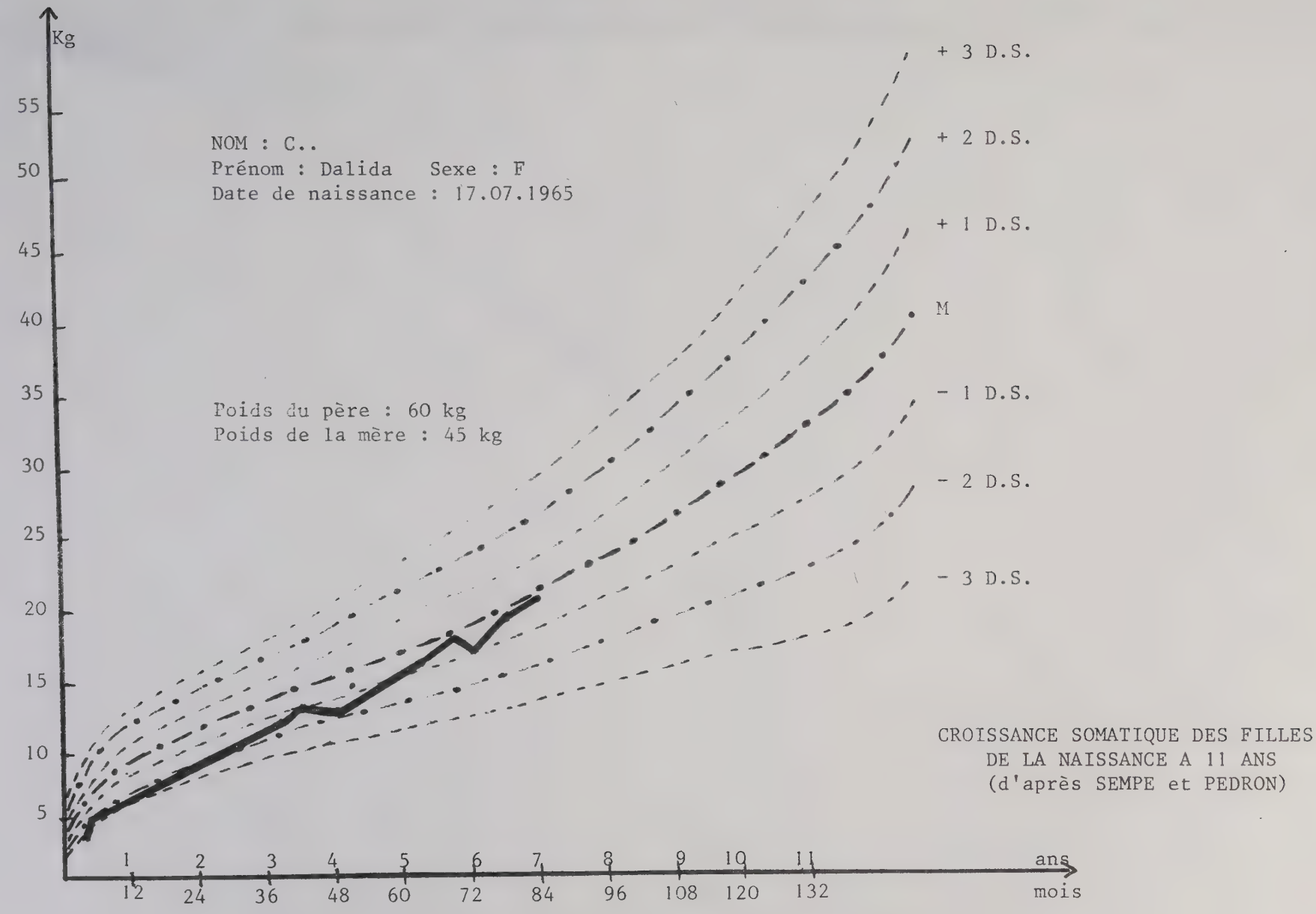


Fig. n° 13 : CROISSANCE PONDERALE

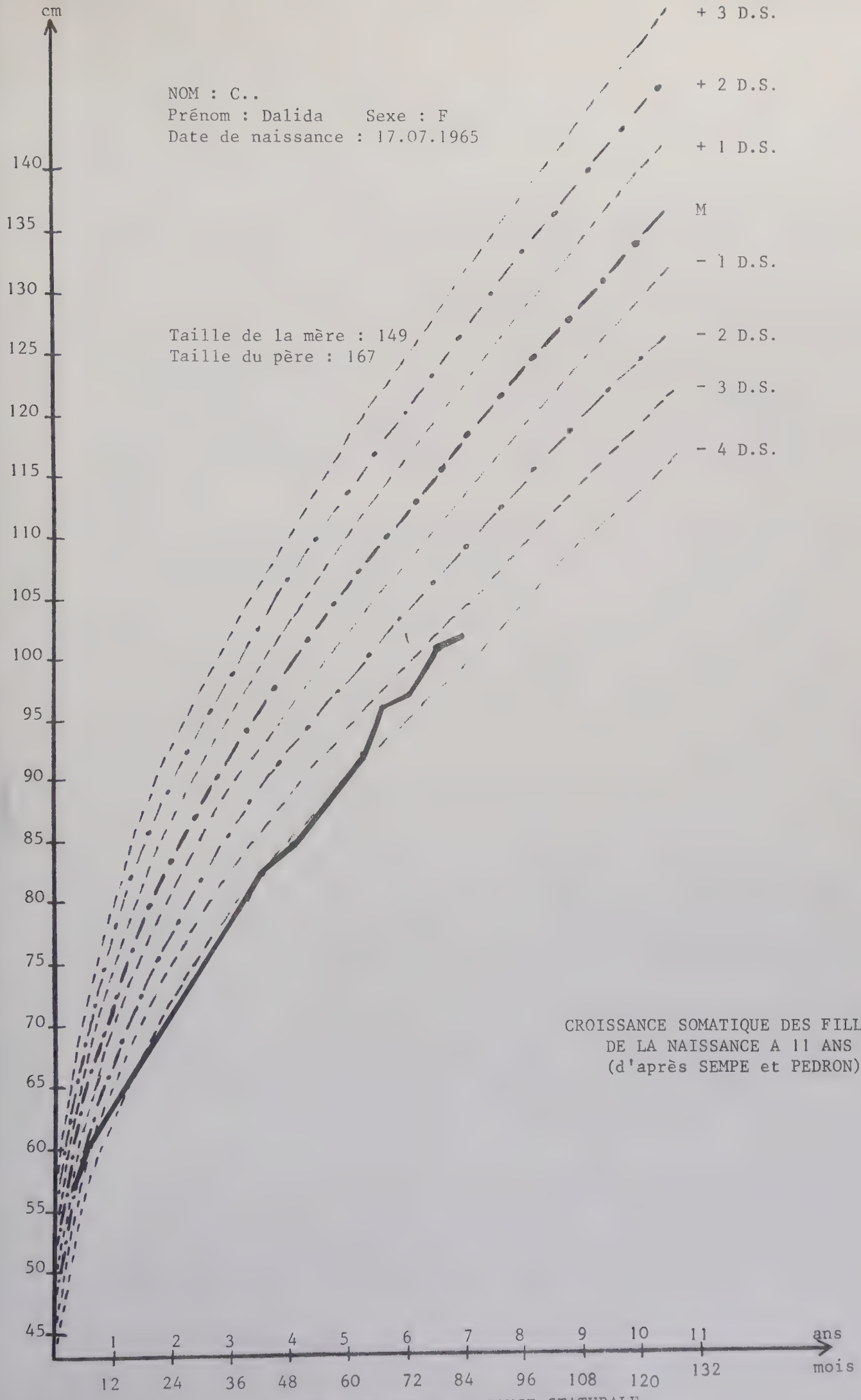


Fig. n° 14 : CROISSANCE STATURALE

enzymes hépatiques (tableau IV). Les radiographies du squelette montrent des signes d'ostéoporose diffuse.

Le deuxième séjour à Giens en 1971 (Docteur HARTEMANN) se déroule sans incident. Une épreuve au glucagon (à la dose de 1 mg par kilo I.M.) est décevante puisqu'elle ne révèle pas d'ascension de la glycémie après un repas riche en sucres. Un essai de traitement par le glucagon-zinc pendant deux mois à la dose quotidienne de 1 mg, entraine une régression sensible de l'hépatomégalie, mais aucune modification des épreuves biologiques, en particulier la glycémie de jeûne, reste basse. A cause de l'obésité, on conseille un régime à 800 calories par jour avec 400 calories de glucides, ainsi qu'un fractionnement des prises.

Dalida est hospitalisée le 26 mai 1972 à la Clinique Médicale Infantile pour son bilan annuel. Elle a 6 ans 10 mois, présente un retard statural de 16,5 cm (entre -3 et -4 D.S.) mais pèse 4 500 g de trop par rapport à sa taille (fig. n° 13 et n° 14). C'est une enfant espiègle, dont le Q.D. est limite (80). Elle marche en se dandinant ; en decubitus dorsal, elle ne parvient pas à s'asseoir sans l'aide des mains ; pour se relever lorsqu'elle est accroupie, elle doit prendre appui sur ses genoux. Il existe donc un certain déficit du tronc et de la ceinture pelvienne. Au niveau des membres, les muscles proximaux sont volumineux et fermes, les muscles distaux plus grêles. Mais l'examen neurologique ne retrouve aucune anomalie, en particulier les réflexes ostéotendineux et idiomusculaires sont présents. Le foie déborde de 11 cm le rebord costal droit. La circulation veineuse collatérale est très accusée. Durant cette hospitalisation :

1 - <u>On contrôle le bilan biologique habituel</u> (tableau IV)

La glycémie de jeûne est très basse (0,22 g/l) mais semble bien supportée. Il n'existe pas d'acidose métabolique, les acides lactiques et pyruviques sont normaux. L'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une courbe paradiabétique et biphasique (fig. n° 15). L'épreuve de charge en galactose entraîne une augmentation de la glycémie (fig. n° 16). Le test au glucagon, à la dose de 1 mg/kg intraveineux, pratiqué à jeun et après un repas, montre une courbe plate dans le premier cas, et une montée de la glycémie dans le second (fig. n° 17). La lipémie est pratiquement normale, de même que l'uricémie. L'hyperprotéinémie persiste, portant sur les globulines. Enfin les tests hépatiques sont normaux, mais les enzymes demeurent élevées (tableau IV).

2 - <u>On pratique une laparoscopie</u> (Professeur RACHAIL) (fig. n° 12)

Celle-ci montre "un foie augmenté de volume, de surface lisse, de coloration orange-pâle. La consistance du parenchyme hépatique est souple au palper laparoscopique, cependant le bord antérieur des deux lobes hépatiques est émoussé. La rate n'est pas visible. On ne repère aucun signe d'hypertension portale au niveau du ligament rond. En somme, hépatomégalie modérée avec aspect macroscopique de surcharge discrète".

METABOLISME DES GLUCIDES

DATES	GLYCEMIE	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE	TEST AU GLUCAGON	TEST AU GALACTOSE	ACIDE LACTIQUE mg/l	pH	RA mEq
1968	0,57				141	7,28	17
1969	0,34						
1971	0,35		— (im)		79 (à jeun) 544 (après repas)		
1972	0,22	courbe biphasique	+ (iv)	+	274	7,31	15

METABOLISME DES LIPIDES

DATES	LIPIDES TOTAUX g/l	CHOLESTEROL g/l	LIPIDOGRAMME	ACETONURIE
1968	10,65	2,75		—
1969	12,30	2,70		+ +
1971	8,35	2,50	β lipoproteines : 61 %	-+
1972	7,10		β lipoproteines : 50 %	—

Tableau IV = EVOLUTION BIOLOGIQUE

METABOLISME DES PROTIDES

DATES	PROTEINES TOTALES g/l	PROTEINOGRAMME	ACIDE URIQUE mg/l
1968	77,5	albumines = 48 % α_1 globulines = 2 % α_2 — = 16 % β — = 18 % γ — = 16 %	50
1969			47
1971	84,5		50
1972	78	albumines = 50 % α_1 globulines = 3,5 % α_2 — = 14,5 % β — = 14 % γ — = 18 %	58

EXPLORATION HEPATIQUE

DATES	HEMOSTASE	TESTS DE FLOCULATION	BSP	ENZYMES mui	BILIRUBINE mg/l
1968	thromboelastogramme = isocoagulabilité prothrombine : 95 %	mac lagan : 4,9 u.ml. hanger : + gros : 3	15' = 35 % 45' = 13 %	SGOT = 400 SGPT = 45	
1969	plaquettes = 205 000		1		
1971	plaquettes = 365 000		15' = 20 % 45' = 7 % K = 17 %	aldolase = 212	
1972	plaquettes = 400000 prothrombine = 100 %			SGOT = 198 SGPT = 187	6

Tableau IV = EVOLUTION BIOLOGIQUE

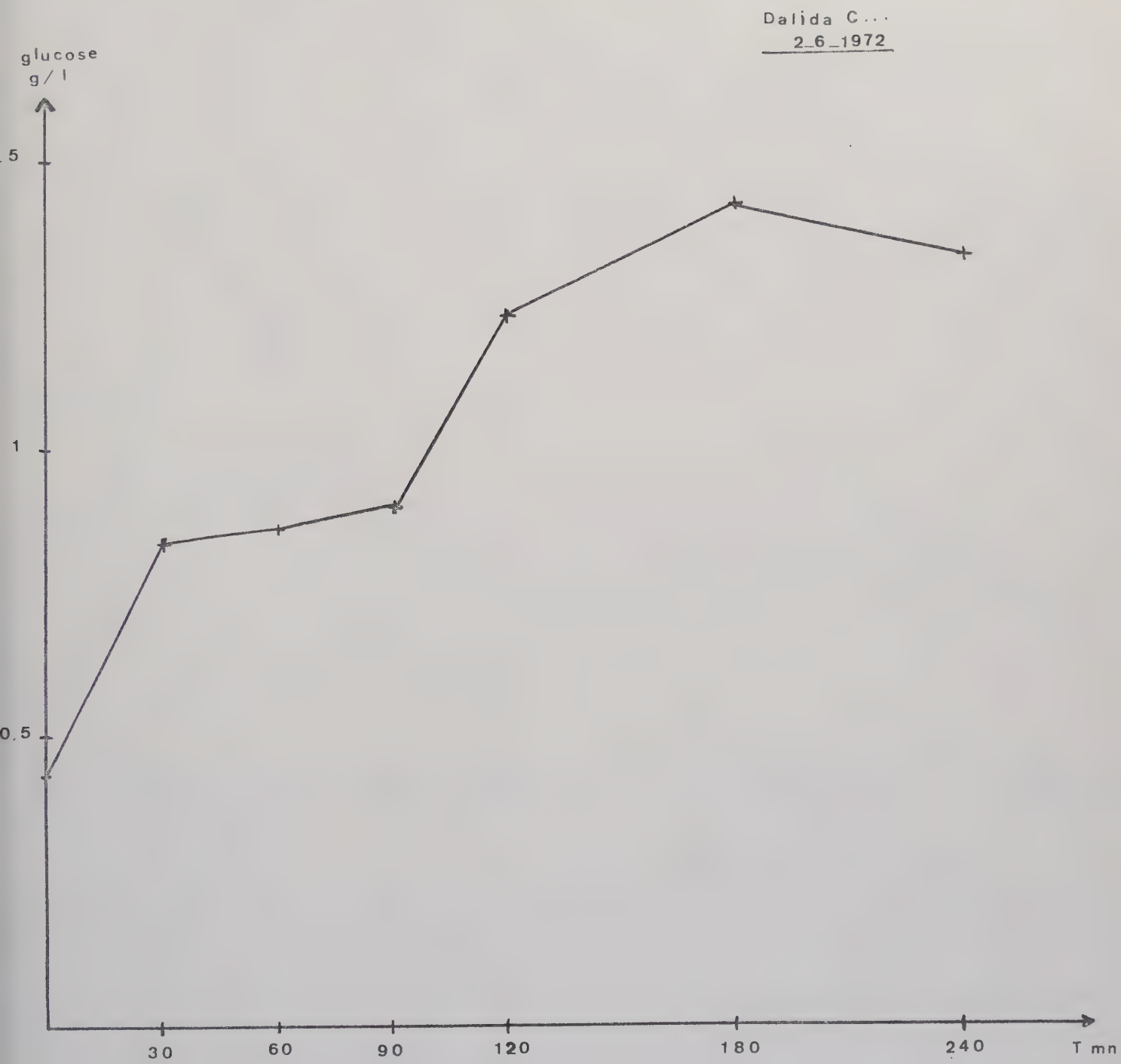
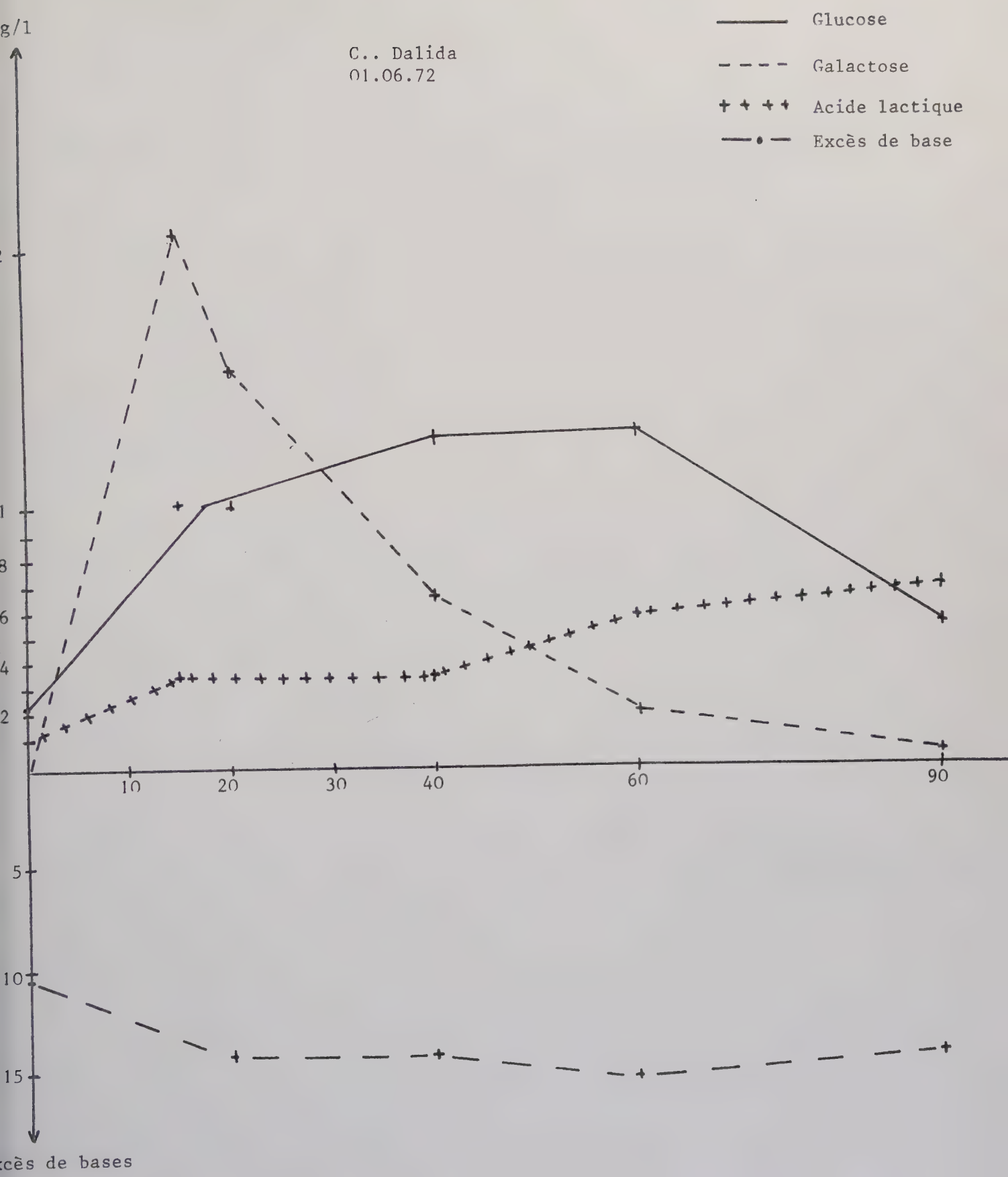
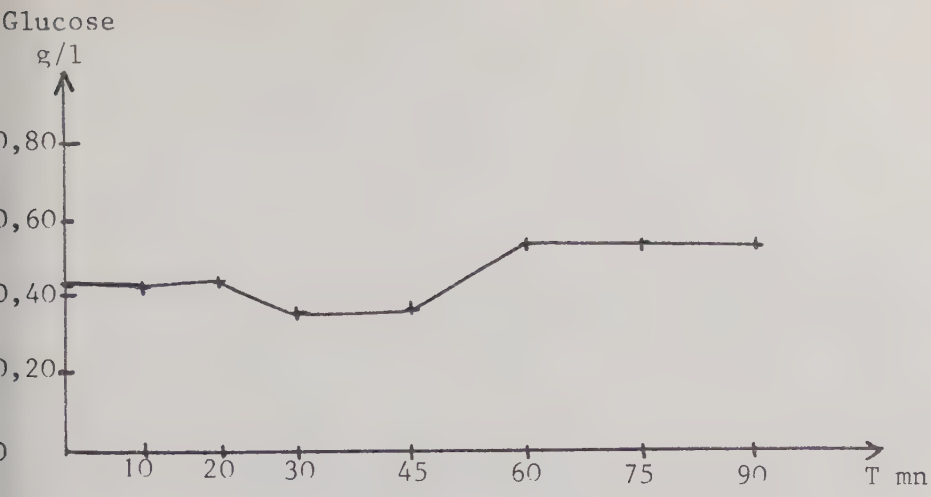


Fig n° 15 = HYPERGLYCEMIE PER OS

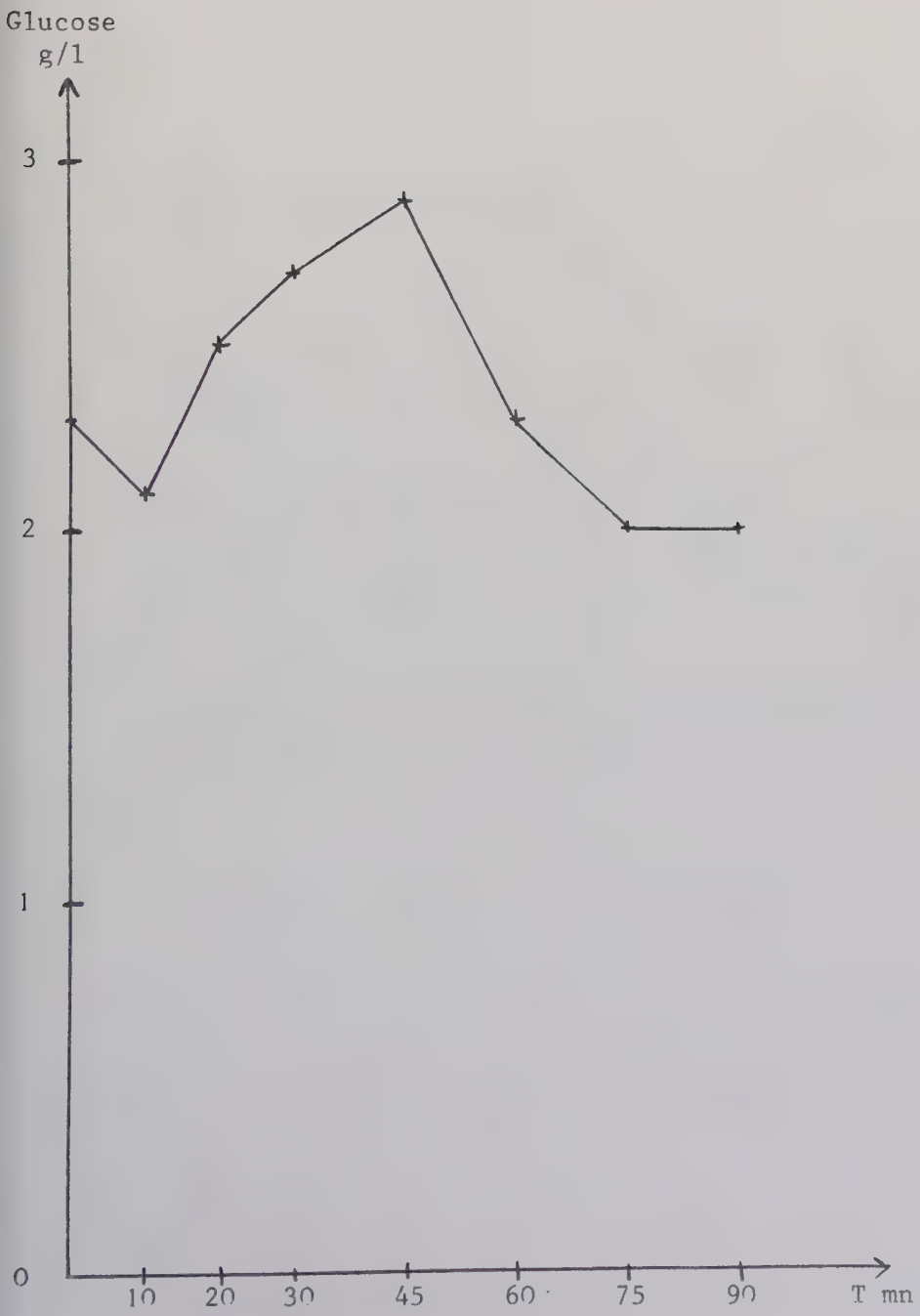


EPREUVE DE CHARGE AU GALACTOSE

Fig. n° 16



1 - TEST AU GLUCAGON
A JEUN



2 - TEST AU GLUCAGON
APRES REPAS RICHE EN GLUCIDES

C.. Dalida
25.05.72

Fig. n° 17

Une biopsie à la pince est pratiquée sur les deux lobes hépatiques, destinée aux dosages enzymatiques (Docteur COTTE).

	Foie	Muscle
Poids du prélèvement	*27 mg*	*48 mg*
Glycogène	*8,5 %*	*5 %*
Glucose-6-phosphatase (u/g de foie)	*1,9*	
Phosphorylase (u/g de foie ou de muscle):		
- en présence d'AMP	*29*	*79*
- en absence d'AMP	*7*	*19*
Amylo-1,6-glucosidase		
- Hydrolyse de limite-dextrine	*0*	*0*
- Incorporation de C^{14} glucose	*0*	*0*
Maltase-acide (u/g de foie)	*0,046*	

Ainsi le diagnostic de glycogénose par déficit en amylo-1,6-glucosidase fortement suspecté sur les arguments cliniques, a reçu maintenant une confirmation enzymologique.

3 - <u>On pratique un électromyogramme</u> (Docteur LARRIBAU) (fig. n° 18)

"Dans le deltoïde gauche, les potentiels d'action sont nettement microvoltés, inférieurs à 500 microvolts (la plupart aux environs de 250 microvolts). Ils sont très fins. A la contraction musculaire, il existe un recrutement très rapide ; même pour une contraction très faible, on ne peut obtenir de tracé simple : le tracé devient d'emblée interférenciel et à la contraction maximale, ce tracé est riche et microvolté. Tous ces éléments évoquent une atteinte myogène. Dans le quadriceps droit, le tracé est à peu près normal. Dans le quadriceps gauche, il existe également un aspect myogène avec potentiels microvoltés et fins, recrutement rapide aboutissant presque d'emblée à un tracé interférenciel".

4 - L'enfant a également subi <u>une biopsie hépatique</u> à l'aiguille et <u>une biopsie du muscle jambier antérieur</u>. Malheureusement, les prélèvements ont été égarés durant le transport et l'examen histologique des échantillons de foie et muscle n'a pas pu être réalisé.

Ainsi chez Dalida l'atteinte clinique est modérée en dehors d'un déficit musculaire pseudomyopatique, intéressant les segments proximaux des membres, le tronc et la ceinture pelvienne. Malgré une glycémie de jeûne très basse, les accidents hypoglycémiques ont disparu depuis plusieurs années. Les autres constantes biologiques sont actuellement en voie de normalisation, mais les enzymes hépatiques demeurent élevées.

DALIDA C... 1972

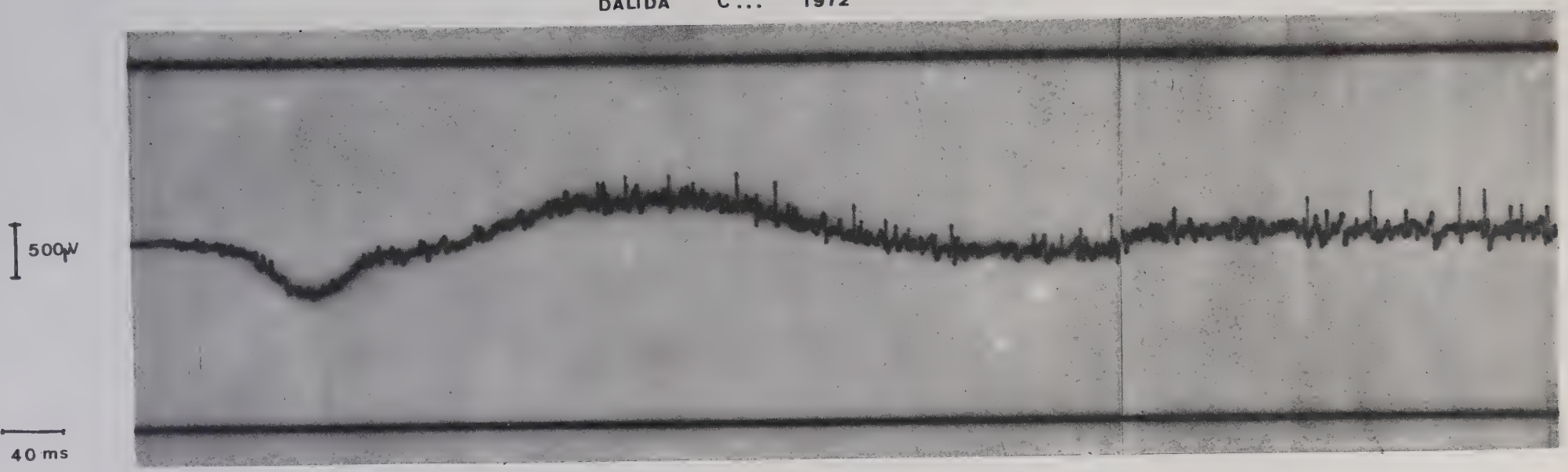


Fig nº 18 = ELECTROMYOGRAMME DELTOÏDE GAUCHE = Tracé myogène

(Myocathor III Aiguille bifilaire - Dérivation bipolaire)

CHAPITRE III

OBSERVATION DE SALVATORE M...

I - DONNEES CLINIQUES

Salvatore M.. est né le 3 mai 1954 au terme d'une grossesse normale. C'est le troisième enfant d'une famille où on ne retrouve aucun antécédent pathologique, mais on apprend que le père et la mère, originaires d'Italie du sud, sont cousins germains. Le frère, âgé de 9 ans et la soeur, âgée de 6 ans, sont en bonne santé. Jusqu'à l'âge de 5 mois, l'enfant a eu un développement satisfaisant. Il a été nourri au sein pendant deux mois au rythme quotidien de huit tétées, puis il a reçu sept biberons par jour de lait artificiel acidifié.

A 5 mois, il a présenté une otite purulente gauche suivie d'une bronchite traînante. Depuis, l'enfant est anorectique, sa courbe de poids,de stationnaire, est devenue franchement descendante puisqu'en 7 et 9 mois, il perd 250 g. Il est alors admis à la Clinique Médicale Infantile pour ce motif (fig. n° 19). On est en effet frappé par son hypotrophie puisqu'à 9 mois il pèse 5,400 kg et mesure 65 cm. Il ne se tient pas assis mais parait avoir un éveil satisfaisant.

L'examen clinique permet de constater en outre :

- *un teint gris et une pâleur des muqueuses,*
- *des signes de rachitisme, avec chapelet costal, nouures épiphysaires, hypotonie musculaire et hyperlaxité ligamentaire,*
- *un abdomen très volumineux, en rapport avec une hépatomégalie énorme, intéressant les deux lobes et débordant le gril costal d' un travers de main à droite et de trois travers de doigts à gauche. Sa surface est lisse et son bord inférieur ferme. La rate n'est pas palpable,*
- *une circulation collatérale thoracique et abdominale supérieure,*
- *un thorax étroit et des membres grêles,*
- *une rhinopharyngite banale avec otite catarrale.*

Ce tableau clinique évoque une "polycorie" glycogénique, hypothèse que viennent confirmer les examens biologiques et l'étude histologique d'un fragment hépatique prélevé par biopsie chirurgicale.

De septembre 1955 à avril 1957, Salvatore fait un séjour à l'hôpital Renée Sabran de Giens (Docteur IMBERT). A l'examen clinique d'entrée, on note que l'enfant, alors âgé de 14 mois, ne marche pas et tient à peine assis. La fontanelle antérieure est encore béante. Il

Fig. n°19 : Salvator M..., 9 mois

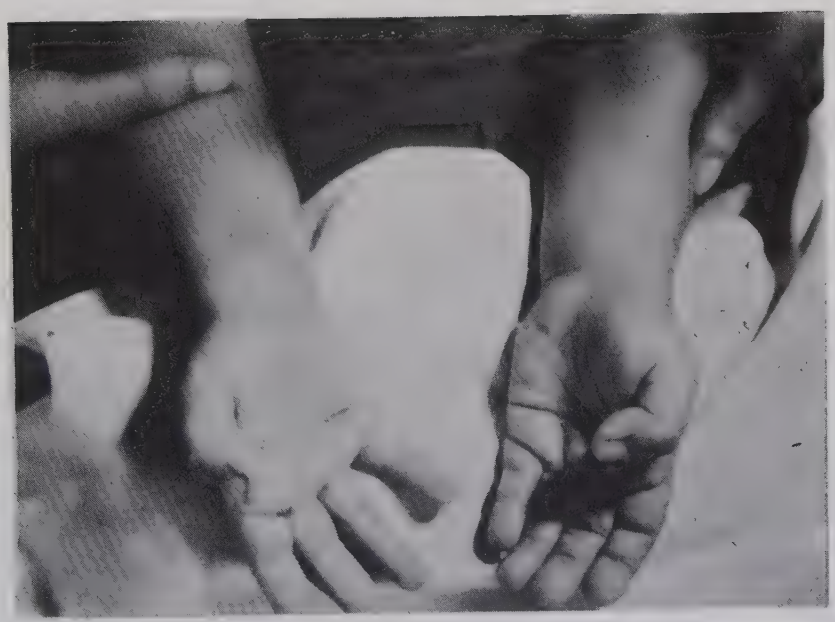


Fig. n°20: Xanthomatose cutanée
Traînées blanchâtres au niveau
des plis de flexion des doigts.

existe d'importantes déformations rachitiques du squelette. L'énorme masse abdominale entraîne dyspnée et ballonnement . Durant le séjour surviennent de nombreux incidents : épisodes infectieux sévères (otites purulentes, bronchopneumopathies, clochers hyperthermiques inexpliqués), accès convulsifs avec hypothermie, contractures et signe de Babinski bilatéral, cédant sous perfusion de sérum glucosé, enfin poussées ictériques plus ou moins intriquées avec les épisodes infectieux. A cette période, le diagnostic est pratiquement remis en question car deux nouvelles biopsies hépatiques apportent, à l'examen histologique, des données différentes (il n'existe plus de surcharge glycogénique) et contradictoires (le parenchyme est normal dans un cas, il existe une sclérose hépatique avec cirrhose discrète dans l'autre cas). Cependant, les perturbations biologiques restent identiques. Sous régime hyperprotidique et pauvre en lipides et après une cure d'hormone somatotrope, de gonadotrophine et de facteurs lipotropes, on constate un accroissement staturo-pondéral sensible (fig. n° 21 et n° 22).

Le 24 avril 1957, l'enfant est de nouveau hospitalisé à la Clinique Médicale Infantile, où une ponction-biopsie hépatique et une biopsie musculaire sont pratiquées et adressées au Professeur HERS à Louvain pour dosages enzymatiques. A cette date, on peut dresser le bilan biologique suivant.

II - DONNEES BIOLOGIQUES

1 - Hémogramme

	Février 1955	1955 - 1957	Avril 1957
Globules rouges..	4 200 000		
	Hb : 70 %		
	V.G. : 0,88		
Globules blancs..	14 700		
	PNN : 35 %		
	PNE : 0		
	PNB : 0		
	GL : 0		
	PL : 52		
	M : 4		
PLaquettes	non numérées		

2 - Dans les urines

Albumine	0		
Acétone	0		
Sucre	0		
Aminoacidurie ...	.....	.....	39,4 mg/24 h
Cléarance de l'acide urique	.....	.....	45 cc/mn

3 - Métabolisme des glucides

	Février 1955	1955 - 1957	Avril 1957
Glycémie à jeun..	0,10g/l, 0,53g/l	0,26g/l, 0,70g/l	0,27g/l,0,35g/l
Hyperglycémie ... adrénalinique .	Courbe plate "	Courbe plate "	Courbe plate "
Glucidogramme ...	.....	.....	Augmentation des $\alpha 2$ et β glycoprotéines. Coefficient glycoprotéique = 1,5
Hyperglycémie provoquée per os	.....	.....	Courbe à 3 pics

4 - Métabolisme des lipides

Lipides totaux ..	17 g/l, 27 g/l	32,5g/l, 34,5g/l	39,8 g/l
Cholestérol	4,05g/l, 6,10g/l	6,3 g/l, 7,7 g/l	12,8g/l, 16,6 g/l
Lipidogramme	Importante fraction β. Absence de $\alpha 1$. Coefficient lipoprotéique = 1,70		
Acétonurie à jeun	+ 5 fois sur 7	+ 6 fois sur 8	+ 2 fois sur 4

5 - Métabolisme des protides

Protides totaux .	66 g/l, 73 g/l	74 g/l	86 g/l	
Electrophorèse ..				
$\alpha 2$ globulines..	16,5 %	.....	16 %	
β globulines..	18,3 %	.....	17 %	
γ globulines..	.....	.....	22 %	
Albumines	43 %	.....	40 %	
Azotémie	.....	0,39 g/l		
Aminoacidurie	.....	.....	57 mg/l	
Acide urique	.....	.....	28mg/l - 40mg/l	

6 - Exploration hépatique

Prothrombine	110 %	110 %	100 %	
Fibrinogène	.....	.....	4,9 g/l	
Test de floculation	+	Mac Lagan : 38,4 UML Hanger : ++	Mac Lagan : 51 (Vernes Hanger : +	
Aldolase	2,1 u (N = 1 u)			
SGOT	4,2 u (N = 1 à 1,5 u)			
SGPT	10 u (N = 0,5 à 1 u)			

Exploration hépatique (suite)

	Février 1955	1955 - 1957	Avril 1957
Bilirubine	.....	22 mg	38 mg - (D = 33) (I = 5)
Sels et pigments biliaires	+	+ - 0	+

7 - Exploration endocrinienne

Radio de selle turcique	normale		
FSH	.....	.....	< à 5 u souris
17 cétostéroïdes	.....	.....	0,5 mg/l
après 7 u d'ACTH	.....	.....	0,7 mg/l
17 oxystéroïdes	.....	.....	1 mg/l
après 7 u d'ACTH	.....	.....	2 mg/l
Radio iode	.....	.....	Diminution nette de fixation (18 % à la 6e heure, 12 % à la 48e h.)

8 - Métabolisme phosphocalcique

Calcémie	98 mg/l	.....	100 mg/l
Phosphorémie	36,7 mg/l	.....	64 mg/l
Phosphatases alcalines	17,5 u Roberts	12 u Roberts	22,6 u Bodansky
Calciurie	.....	.....	22 mg/24 h.
Phosphaturie	.....	.....	1 100 mg/24 h.

9 - Examen anatomo-pathologique

Foie	Pr MARTIN Surcharge très importante de glycogène, massive ou sous forme de fines granulations. Intégrité des espaces portes. Assez rares cellules stéatosiques.	Pr MARTIN Fragment de parenchyme hépatique strictement normal sans cirrhose, sans lésion de portite, sans stéatose, sans dégénérescence quelconque. Pr PLANCHU - Le tiers de la coupe est constitué par une sclérose dense non inflammatoire, ne contenant pas de néocanalicule biliaire. - La seconde partie de la coupe	Espace de Kiernan fibrosés et discrètement inflammatoires. Quelques travées scléreuses minces. Discrète surcharge lipidique. Très gros hépatocytes gorgés de glycogène.

Examen anatomo-pathologique (suite)

	Février 1955	1955 - 1957	Avril 1957
Foie (suite)		montre un parenchyme avec un certain degré de stéatose, ainsi que des dépots réfringents spumeux. Donc sclérose hépatique avec cirrhose discrète.	
Muscle			Surcharge glycogénique anormale, mais moins nette que sur la biopsie hépatique.

10 - Dosages enzymatiques

- Foie :	Pr DREYFUS		Pr HERS
Glycogène	8 %	.....	16,6 %
Glucose-6-phosphatase (moles P/g/mn)	normale	.....	2,18
Phosphorylase (moles P/g/mn) .	25 % de dégradation du glycogène hépatique (N = 35 à 40%)	.....	27
Amylo-1,6-glucosidase	.....	.....	Absente
Phosphoglucomutase (moles G-6-P/g/mn)	.....	.....	115
- Muscle			
Glycogène	.....	.....	3,6 %
Amylo-1,6-glucosidase	...		Absente
Phosphoglucomutase	.....	.....	25

11 - Radiographies du squelette

	lésions de rachitisme.	Normales

12 - Electrocardiogramme

	Normal	Normal

13 - Electroencéphalogramme

	Février 1955	1955 - 1957	Avril 1957
	Normal		Normal

Ces différents examens apportent donc la confirmation du diagnostic initialement proposé : Salvatore est porteur d'une glycogénose type III A, d'évolution particulière par l'importance de la lipémie, les poussées ictériques et les perturbations des fonctions hépatiques.

III - DONNEES EVOLUTIVES (Tableau V)

De 1957 à 1961, Salvatore fait encore de nombreux séjours à la Clinique Médicale Infantile pour des épisodes infectieux à répétition (otites purulentes durant l'hiver 1957, pneumonie de la base gauche en décembre 1958 et en mai 1959, hyperthermie à 40° avec subictère conjonctival et signe du lacet positif en septembre 1958).

Dès février 1958 apparaissent des tuméfactions jaunâtres micronodulaires au niveau des plis de flexion des mains (fig. n° 20) et dans les régions interdigitale, péribuccale, périnéale, interfessière et palpébrale. Ces lésions évoquent des xanthomes secondaires à l'hypercholestérolémie, ce que confirme l'histologie en montrant de larges infiltrats de cellules spumeuses dans le derme (36).

En septembre 1961, Salvatore entre de nouveau à l'hôpital Renée Sabran (Docteur IMBERT). Il a 7 ans et son aspect est tout à fait caractéristique : grosses joues, obésité tronculaire, abdomen volumineux, membres très grêles. Son foie déborde de 8 cm sur la ligne mammelonnaire droite, de 5 cm à gauche. La circulation collatérale veineuse apparait nettement sur les deux flancs. Les xanthomes sont identiques. Le séjour est marqué par plusieurs épisodes infectieux (bronchoalvéolites, ictère prolongé, étiqueté cette fois infectieux épidémique et enfin, nombreux accès hyperthermiques avec examen clinique négatif). Rentré à Grenoble, Salvatore va présenter, de 1962 à 1964, trois épisodes pleuropulmonaires successifs sévères, l'un d'eux s'accompagnant de défaillance cardiaque. A signaler, en janvier 1963, une nouvelle poussée ictérique avec, cette fois, des signes biologiques d'hémolyse (G.R. = 2 500 000, bilirubine totale = 50 mg dont 22 mg d'indirecte). L'acide urique s'élève mais il n'existe aucun signe de goutte (tableau V).

A partir de l'âge de 9 ans, les infections répétées, surtout pulmonaires, s'espacent. L'état général s'améliore mais la croissance se déroule toujours aussi lentement (fig. n° 21 et n° 22). Signalons qu'entre le 18 novembre 1964 et le 19 janvier 1965, Salvatore reçoit à Giens un traitement d'extraits thyroïdiens qui semble donner des résul-

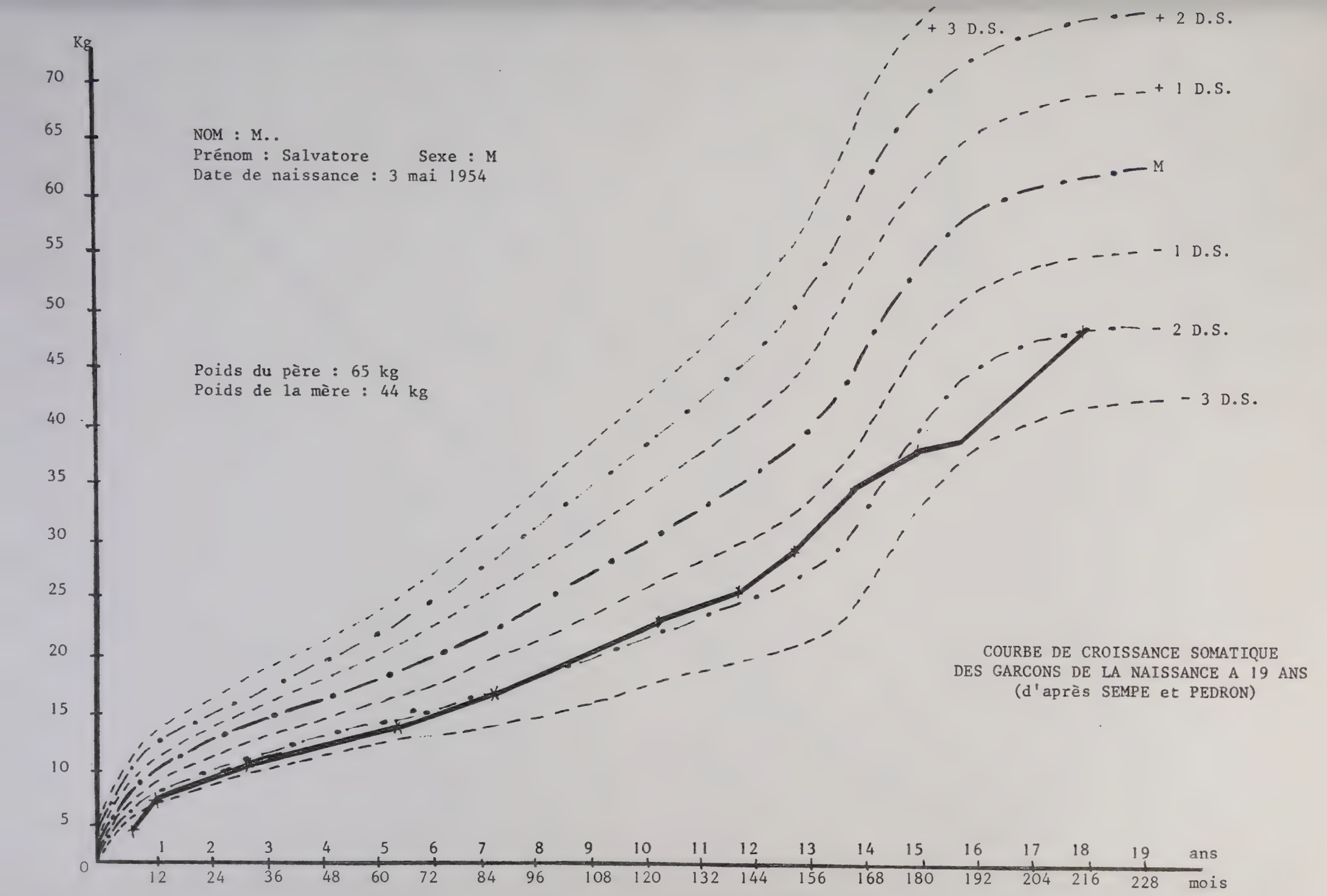


Fig. n° 21 : CROISSANCE PONDERALE

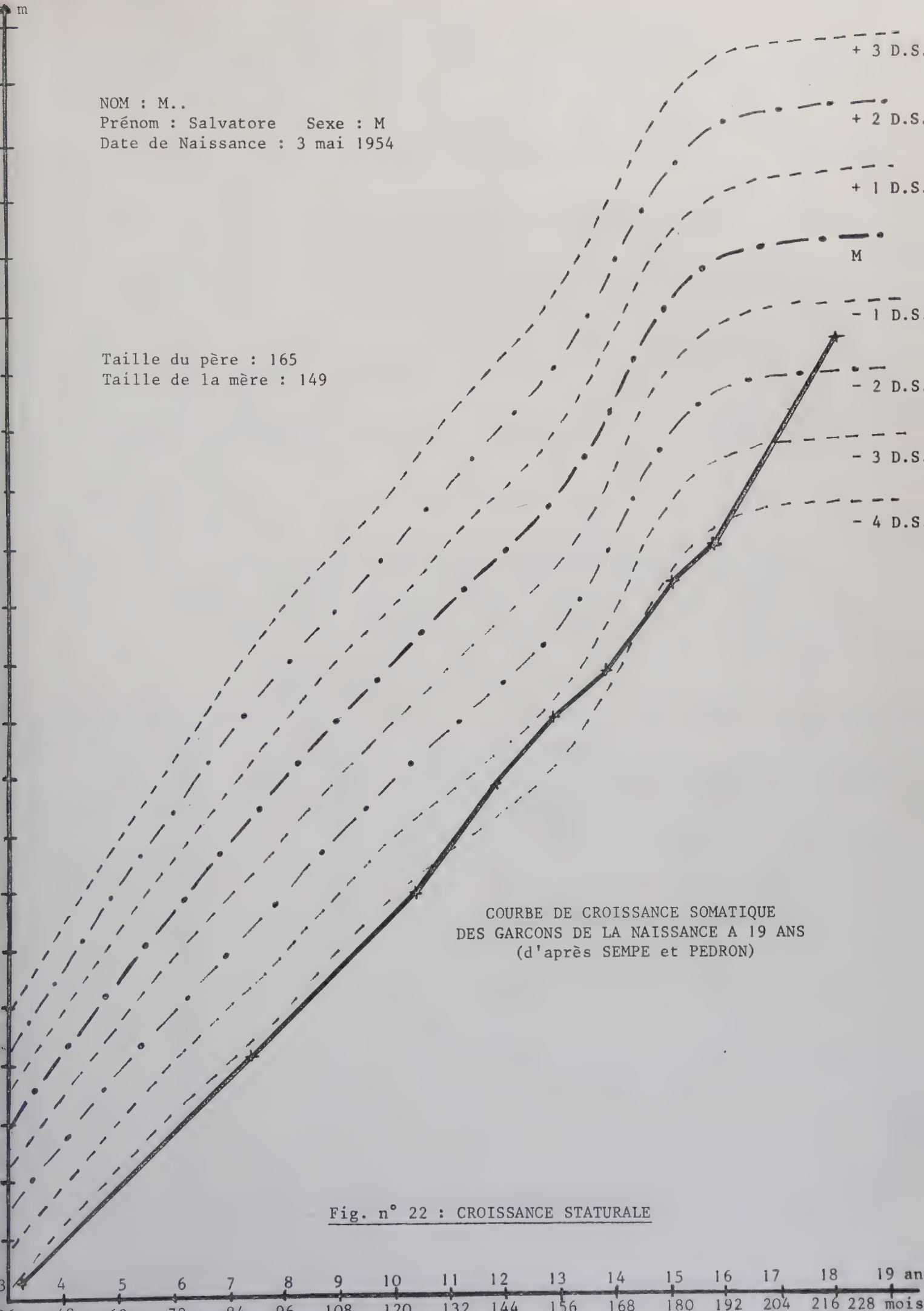


Fig. n° 22 : CROISSANCE STATURALE

METABOLISME DES GLUCIDES

DATES	GLYCEMIE g/l	TEST AU GLUCAGON	ACIDE LACTIQUE mg/l	pH	RA
1958	0,45				
1964	0,45		56	7,28	35 V%
1967	0,58		52,8		
1968	0,68	+	106	7,32	44 5V%

METABOLISME DES LIPIDES

DATES	LIPIDES TOTAUX g/l	CHOLESTEROL g/l	LIPIDOGRAMME	ACETONURIE
1961	22,8	7,5		–
1963		9,5		
1964	17,15		β lipoprotéines : 95%	–
1966	10,15	3,15		
1967			β lipoproteines : 88%	
1968	7,10	2,41		–

Tableau V = EVOLUTION BIOLOGIQUE

METABOLISME DES PROTIDES

DATES	PROTEINES TOTALES g/l	PROTIDOGRAMME	ACIDE URIQUE mg/l
1961	77		62,5
1963	69	albumines = 34 α_2 globulines = 16 β — = 15 γ — = 27	80
1964			70
1967	71,5	albumines = 53 α_2 globulines = 9 γ — = 25	52
1968			35

EXPLORATION HEPATIQUE

DATES	HEMOSTASE	TESTS DE FLOCULATION	ENZYMES mui	BILIRUBINE mg/l
1957		mac lagan : 136 gros : 3 hanger : +		11
1958				
1961				
1963				50 { D = 28 / I = 22
1964			SGOT = 150 SGPT = 110	
1967	prothrombine = 100%	mac lagan : 12,7 gros : 2 hanger : +	SGOT = 250 SGPT = 390	

Tableau V = EVOLUTION BIOLOGIQUE

tats satisfaisants puisque les xanthomes, déjà en voie de disparition, s'effacent, le foie diminue de volume, enfin l'enfant grandit de 3 cm en deux mois. Malheureusement, le taux d'acide urique s'élève de 57 à 70 mg/l et on doit interrompre le traitement. Le régime pauvre en graisse et hyperprotéiné instauré jusqu'à présent, est arrêté, car si l'enfant garde une odeur acétonémique permanente de l'haleine, il ne fait plus d'accident hypoglycémique. La courbe de croissance jusqu'en 1970, ne montre ni aggravation, ni rattrapage sensible (fig. n° 21 et n° 22). Mais son retard scolaire est préoccupant et compte tenu de sa débilité mentale légère, l'enfant est placé dans un institut technique spécialisé. Par contre, une amélioration clinique et biologique se dessine : le foie déborde à droite de 5 cm en 1967, de 3,5 cm en 1970. Salvatore a alors 16 ans mais ne présente aucun signe de puberté. Le taux des lipides et de l'acide urique baisse progressivement, les fonctions hépatiques s'améliorent mais les transaminases demeurent élevées (tableau V).

Depuis 1970, l'enfant n'a pas été revu en consultation. Il est interne dans un institut technique du sud de la France. Mais le médecin de l'établissement nous a appris récemment qu'il a grandi de 10 cm depuis un an (il mesure 163 cm et pèse 49 kg). Il présente cliniquement une puberté au stade I. Aucun accident hypoglycémique n'a été signalé depuis 2 ans. L'hépatomégalie a considérablement régressé puisque le foie déborde de 2 cm sous le rebord costal droit.

En somme, Salvatore est porteur d'une glycogénose type III A, qui a été émaillée de nombreuses complications durant la première et la seconde enfance : accidents infectieux et hypoglycémiques sévères, poussées ictériques répétées. Parallèlement à une augmentation très importante des lipides totaux (39,8 g/l) et du cholestérol (16,6 g/l) est apparue une xanthomatose cutanée. Actuellement, Salvatore est âgé de 18 ans. Sa puberté, différée jusqu'à maintenant, s'amorce. Sa taille est pratiquement identique à celle de son père et on peut admettre que son retard statural s'est comblé. Par ailleurs, il ne présente plus aucun stigmate fonctionnel ni clinique de son affection.

CHAPITRE IV

OBSERVATION DE PHILIPPE M...

I - DONNEES CLINIQUES

Philippe M.., frère du précédent, est né le 28 décembre 1957, au terme d'une grossesse normale. L'accouchement se déroule sans incident. L'enfant pèse 3 370 g. Il est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 5 mois 1/2 pour un examen systématique, la famille ayant été prévenue de la nécessité de faire examiner ses enfants le plus tôt possible après la naissance. On apprend alors que Philippe reçoit six repas de lait artificiel par jour et un la nuit, afin de compenser ce qu'il laisse dans la journée. Il a souri à 1 mois 1/2 mais ne tient pas encore sa tête. La maman n'a pas constaté de malaise à type de sueurs ou pâleur et il n'a jamais convulsé. (fig. n° 23).

L'examen clinique permet de faire les constatations suivantes :

1 - l'enfant présente un retard de développement staturo-pondéral : à 5 mois 1/2, il pèse 5,500 kg (entre -2 et -3 D.S.) et mesure 61 cm (entre -1 et -2 D.S.) ; son périmètre crânien est de 40 cm (-2 D.S.). Il existe un discret retard moteur puisqu'il ne tient pas encore sa tête. Par ailleurs son éveil parait satisfaisant.

2 - On est frappé par l'augmentation du volume de l'abdomen due à une hépatomégalie portant aussi bien sur le lobe droit, qui déborde de 8 cm sur la ligne mammelonnaire, que sur le lobe gauche, qui déborde de 4 cm. Le foie est ferme, lisse, indolore à la palpation.

3 - Le volume, la consistance et le tonus des masses musculaires paraissent normaux.

4 - L'auscultation cardiaque ne montre ni souffle, ni bruit surajouté.

5 - L'auscultation pulmonaire, l'examen neurologique et O. R. L. ne révèlent aucune anomalie. Les aires ganglionnaires sont libres.

Devant ces données cliniques, et surtout la notion de glycogénose type III A chez son frère, cette même affection est fortement suspectée chez Philippe. Ce sont les examens paracliniques qui apporteront la certitude du diagnostic.

Fig. n°23: Philippe M..., 5 mois 1/2

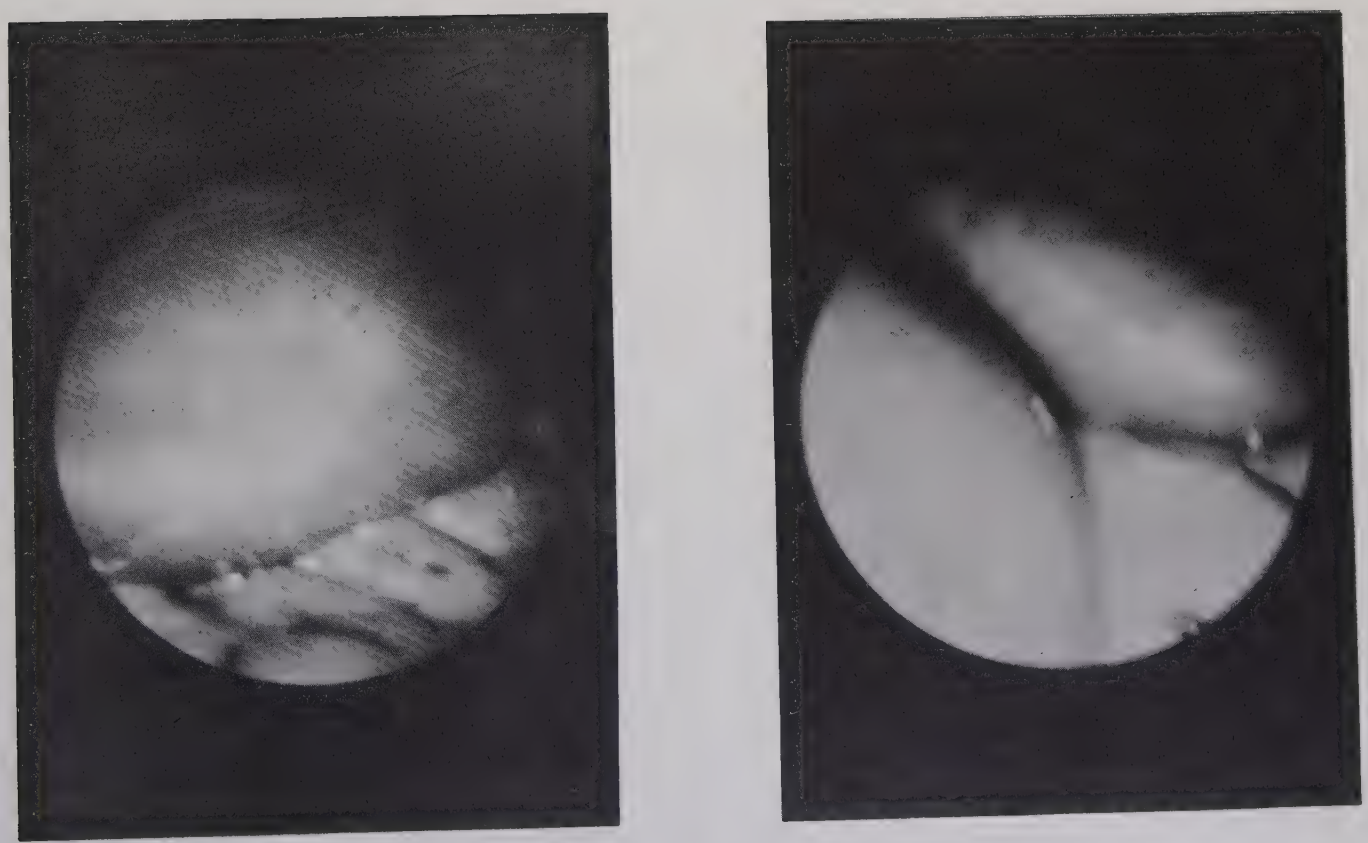


Fig. n°24: Laparoscopie
Aspect macroscopique du foie.

II - DONNEES BIOLOGIQUES

1 - Hémogramme

- *Globules rouges* *4 200 000*
  Hb : 90 % V.G. : 1,12
- *Globules blancs* ..... *6 200 PNN : 45 GL : 26*
  PNE : 3 PL : 25
  PNB : 0 M : 0
- *Plaquettes* *270 000*

2 - Dans les urines

- *Sucre* *0*
- *Acétone* *0*
- *Albumine* *0*
- *Aminoacidurie* ..... *103 mEq/24 h*
- *Clearance de l'acide urique* ..... *40 cc/mn*

3 - Métabolisme des glucides

- *Glycémie à jeun* ..... *0,88 g/l 0,90 g/l*
- *Hyperglycémie adrénalinique* ..... *Courbe plate*
- *Glucidogramme* ..... *Réaction α2*

4 - Métabolisme des lipides

- *Lipides totaux* ..... *7 g/l*
- *Cholestérol* ..... *1,7 g/l*
- *Lipidogramme* ..... *Augmentation des β lipoprotéines.*

5 - Métabolisme des protéines

- *Protides totaux* ..... *54 g/l*
- *Electrophorèse*
  - *α 1 globulines* ..... *4,1 %*
  - *α 2 globulines* ..... *12,8 %*
  - *β globulines* ..... *13,2 %*
  - *γ globulines* ..... *13,2 %*
  - *Albumine* ..... *56,6 %*
- *Azotémie* ..... *0,35 g/l*
- *Aminoacidémie* ..... *56 mg/l*
- *Acide urique* ..... *35 mg/l*

6 - Exploration hépatique

- *Prothrombine* ..... *68 % (analyse sur sang oxalaté)*
- *Fibrinogène* ..... *2,4 g/l*
- *Tests de floculation : Mac Lagan* *20*
  Kunkel *34*
  Hanger *0*

7 - Exploration endocrinienne

- *Radiographie de la selle turcique* ...	*Normale*
- *FSH*	*5 us*
- *17 cétostéroïdes*	*0,75 mg/24 h*
- *17 hydroxystéroïdes (méthode de Samuels et Nelson)*	*Inférieurs à 2 microgrammes pour 100 cc de plasma*
- *Radio-iode*	*Courbe de fixation normale*

8 - Métabolisme phospho-calcique

- *Calcémie*	*84 mg/l*
- *Phosphorémie*	*32 mg/l*
- *Phosphatases alcalines*	*36,6 u. Bodansky*
- *Calciurie*	*1,1 mEq/24 h*

9 - Examen anatomo-pathologique

Histologie d'un prélèvement de foie ...	*Espaces de Kiernan discrètement fibrosés, non inflammatoires. Pas de stéatose. Hépatocytes assez volumineux gorgés de glycogène.*

10 - Dosages enzymatiques

- *FOIE*

- *Glycogène*	*14,2 %*
- *Glucose-6-phosphatase (micromoles P/g/mn)*	*2,64*
- *Phosphorylase (micromoles P/g/mn)* .	*24,4*
- *Amylo-1,6-glucosidase*	*Absente*
- *Phosphoglucomutase (micromoles G-6-P/g/mn)*	*125*

- *MUSCLE*

Glycogène	*3,3 %*
Phosphorylase	*65*
Amylo-1,6-glucosidase	*Absente*
Phosphoglucomutase	*40*

11 - Electrocardiogramme — *Normal*

12 - Electroencéphalogramme — *Normal*

13 - Radiographies du squelette — *Aspect normal. Age osseux en rapport avec l'âge chronologique.*

14 - Hémoglobine A_2 — *3,3 %*

Ainsi, le diagnostic de glycogénose type III A est affirmé à la fois sur les données familiales, cliniques, biologiques, histologiques et enzymatiques. Un traitement d'extrait thyroïdien (1 cg/24 h) et de méthionine (1 comprimé par jour) est entrepris. On conseille à la maman de continuer à donner à l'enfant un biberon la nuit.

III - DONNEES EVOLUTIVES

Jusqu'en 1961, l'enfant est admis plusieurs fois dans le service pour des motifs divers :

1 - *En septembre 1958 à l'occasion d'une crise de ballonnement abdominal, cédant à l'apport de potassium et de gel de polysilane.*

2 - *En octobre 1958 pour une infection rhinopharyngée avec otite purulente bilatérale.*

3 - *En mai 1959, les parents constatent pour la première fois une convulsion généralisée survenue à 4 heures du matin, l'enfant étant apyrétique. Malgré un régime riche en glucides et protides, complété par la prise, deux ou trois fois dans la nuit, d'eau fortement sucrée, Philippe va continuer à présenter une crise convulsive matinale environ toutes les trois semaines.*

4 - *En août 1960, nouvelle hospitalisation pour épistaxis à répétition, qui cèdent après attouchement de la tache vasculaire au nitrate d'argent.*

5 - *Enfin, en février 1961, l'enfant refuse de marcher et se plaint de douleur au niveau du membre inférieur droit. L'examen clinique révèle d'importantes déformations rachitiques, avec genu varus et jambe très arquée à droite.*

Un séjour à l'hôpital Renée Sabran à Giens est alors décidé. A cette date (Docteur IMBERT), le retard staturo-pondéral est toujours accusé (fig. n° 25 et n° 26) et le volume du foie ne s'est pas modifié. Le faciès est rond, le thorax étroit, les membres grêles, l'abdomen déformé en obusier, sillonné d'un lacis veineux sur les flancs, mais il n'existe ni xanthome cutané, ni subictère. L'hypotonie musculaire est nette.

Le séjour est marqué par différents incidents :

- *infections rhinopharyngées et otitiques à répétition,*
- *crises de ballonnement avec constipation opiniâtre. Le lavement baryté objective un refoulement de la masse intestinale par l'énorme hépatomégalie, responsable sans doute des difficultés du transit,*

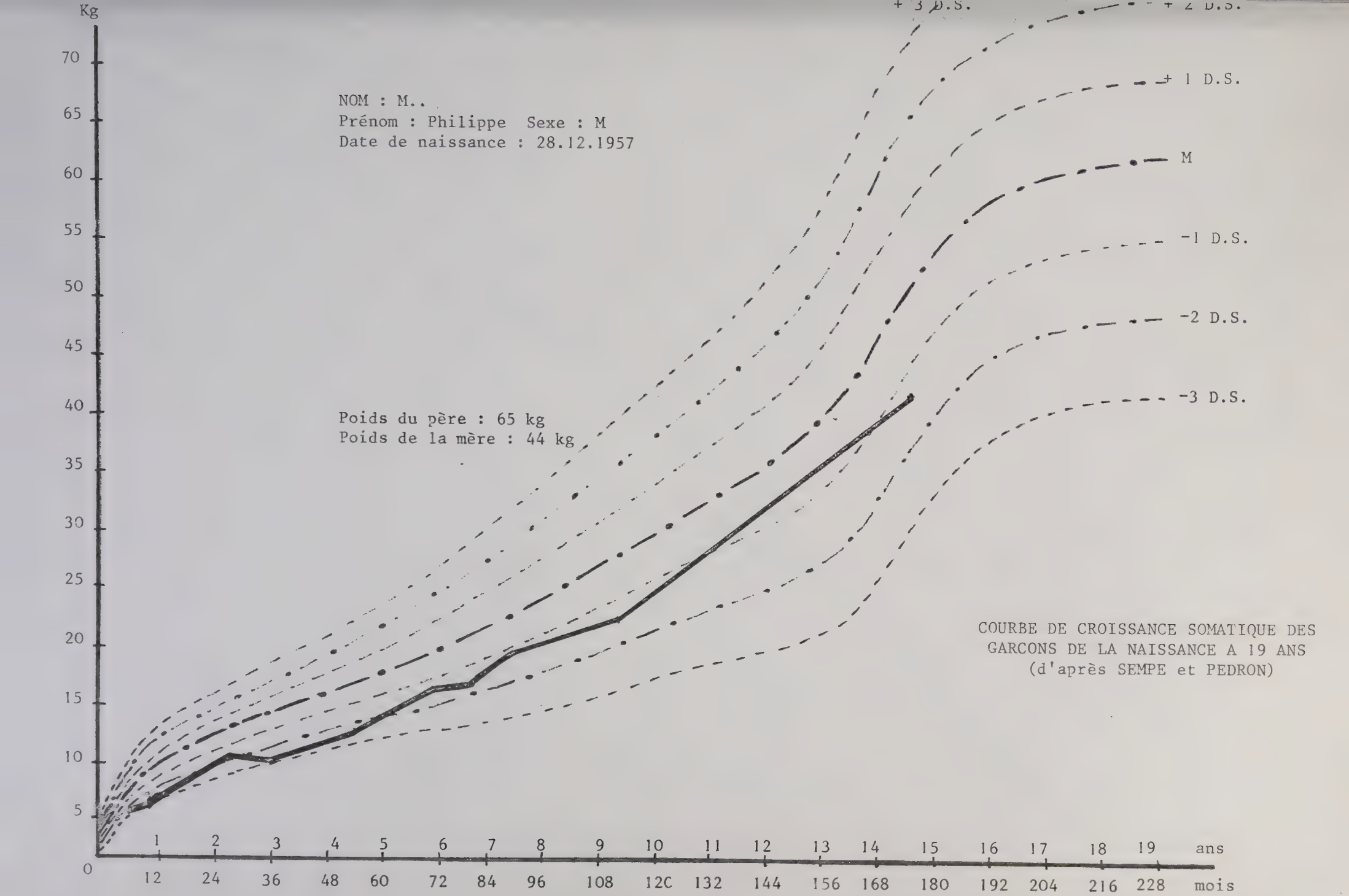


Fig. n° 25 : CROISSANCE PONDERALE

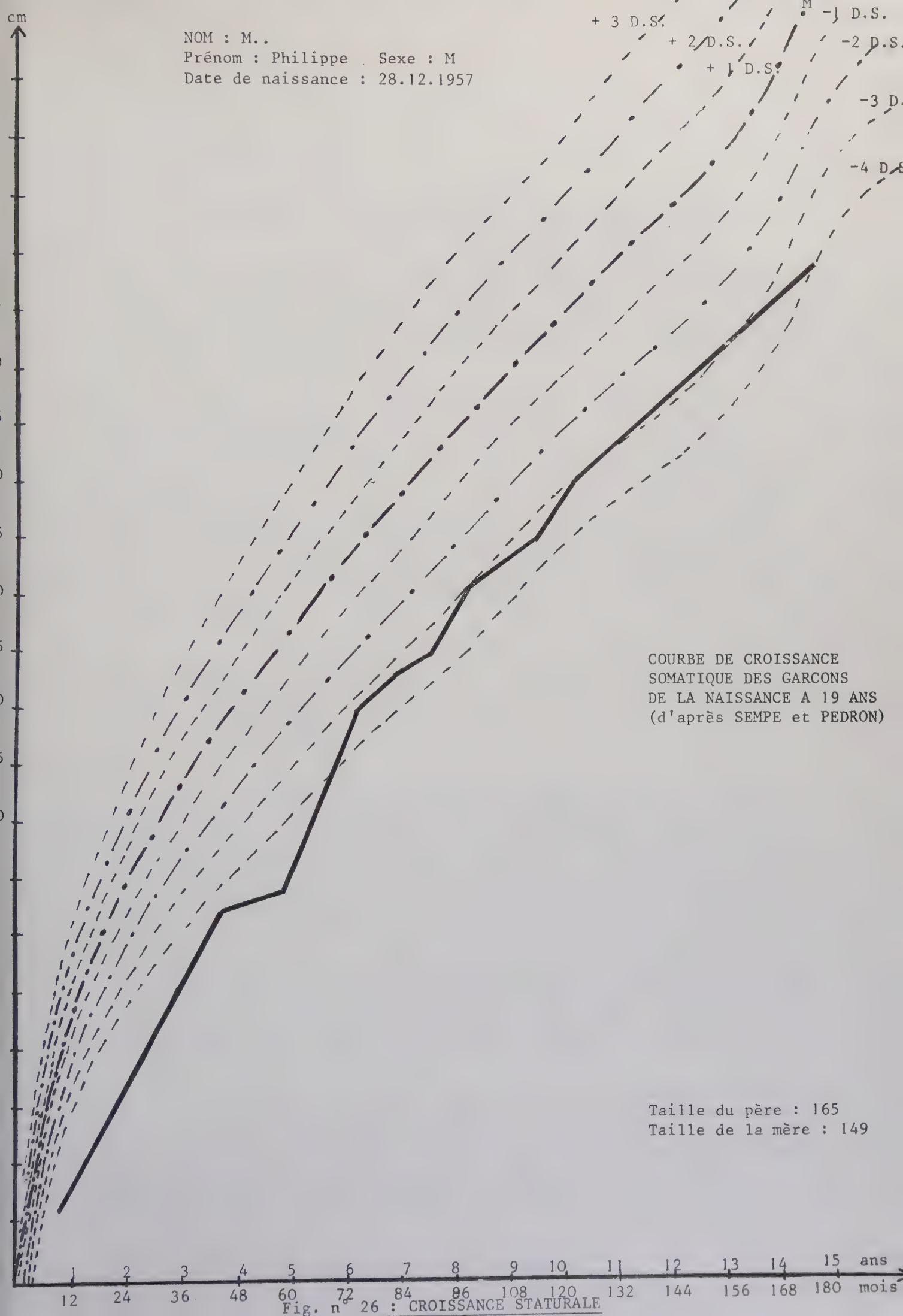


Fig. n° 26 : CROISSANCE STATURALE

- un seul épisode convulsif mais on note très souvent le matin, des accès de sueur avec pâleur et grande avidité pour le sucre.

A cette période, la lipémie s'élève (lipides totaux : 8 g/l, cholestérol : 3,20 g/l) mais la recherche d'acétonurie à jeun est toujours négative, l'uricémie est normale et les tests de floculation hépatique discrètement perturbés (tableau VI). Après un traitement curatif par la vitamine D, les signes de rachitisme disparaissent et l'enfant quitte l'hôpital de Giens en juin 1962.

Il y fait un nouveau séjour d'août 1964 à mai 1965 (Docteur GILLY). L'examen clinique est identique et le retard statural toujours accusé (-3 D.S.) mais le retard pondéral tend à se combler (-1 D.S.) et une discrète obésité tronculaire commence à s'installer (fig. n° 25 et n° 26). L'état général est bon et le séjour ne sera marqué d'aucun incident. A noter que l'enfant reçoit, d'octobre à novembre 1964, un traitement d'éthylestrénol (30 gouttes) et d'extraits thyroïdiens (5 cg). Les mensurations du foie avant et après traitement révèlent une nette diminution du volume hépatique, mais on décide d'interrompre le traitement devant une élévation notable de l'uricémie. En août 1966, on détecte chez Philippe une primo-infection tuberculeuse qui est traitée à domicile.

D'août à septembre 1967, il fait à l'hôpital de Giens un troisième séjour (Docteur HERMIER). Aucun accident hypoglycémique n'est survenu depuis trois ans mais il boit toujours de l'eau sucrée la nuit. L'hépatomégalie a diminué légèrement (débord de 7 cm sur la ligne mammelonnaire droite, de 5 cm à gauche). La croissance staturale est toujours aussi lente (fig. n° 25 et n° 26).

Philippe a été récemment revu en avril 1972 (Professeur BEAUDOING). Il a maintenant 14 ans, pèse 36 kg et mesure 139 cm. Son visage s'est émacié, mais il conserve une discrète obésité tronculaire, un abdomen proéminent et des membres grêles. Il est en classe de fin d'étude et ses résultats scolaires sont médiocres. C'est un enfant paisible, qui n'aime pas le sport "parce qu'il le fatigue". L'examen clinique montre une amyotrophie des mollets et des avant-bras, un foie ferme qui déborde de 6 cm sous le gril costal droit. Il n'existe aucun signe de puberté. Le bilan biologique, en dehors de la persistance d'une hypoglycémie modérée à jeun (0,60 g/l) et d'une élévation des transaminases, s'est normalisé. Signalons qu'une étude complète de la coagulation avec test d'activité plaquettaire du sérum s'est montrée entièrement normale. Les tests dynamiques (test au galactose, fig. n° 27, test au glucagon fig. n° 28) donnent des résultats compatibles avec ce type d'affection.

Au cours de cette dernière hospitalisation, une laparoscopie avec ponction-biopsie de foie a été réalisée par le Professeur RACHAIL. Elle a montré une hépatomégalie intéressant les deux lobes, de coloration pâle, rouge orangé, de surface lisse. Aucun signe d'hypertension portable n'est visible au niveau du ligament rond (fig. n° 24). L'examen histologique d'un fragment hépatique (Professeur STOEBNER) a montré une "surcharge

METABOLISME DES GLUCIDES

DATES	GLYCEMIE A JEUN g/l	HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE	TEST AU GLUCAGON	TEST AU GALACTOSE	ACIDE LACTIQUE mg/l	pH	RA mEq
1959	0,76						
1964	0,55					7,27	
1965	0,45	courbe biphasique			62		
1967	0,56				71		25
1968	0,60				115	7,33	
1972	0,60		+	+			27

METABOLISME DES LIPIDES

DATES	LIPIDES TOTAUX g/l	CHOLESTEROL g/l	LIPIDOGRAMME	ACETONURIE A JEUN
1961	8	3,20		-
1964		1,80	β lipoproteines : 68%	-
1967	4	2,16		+ + +
1968			β lipoproteines : 75%	

Tableau VI = EVOLUTION BIOLOGIQUE

METABOLISME DES PROTIDES

DATES	PROTEINES TOTALES g / l	PROTEINOGRAMME	ACIDE URIQUE mg / l
1961			46
1964			58,5
1965			70,5
1967	72	albumines = 47 % α_2 globulines = 14 % β —— = 16 % γ —— = 21 %	57,5
1972			57

EXPLORATION HEPATIQUE

DATES	HEMOSTASE	TESTS DE FLOCULATION	ENZYMES
1960	prothrombine = 86%		
1961		mac lagan = 9,2 hanger = + gros = 3	
1964			SGOT = 215 SGPT = 270
1967	prothrombine = 100%		SGOT = 195 SGPT = 200
1972	cofacteurs = Nx fonction plaquettaire = N		SGOT = 250 SGPT = 270

Tableau VI = EVOLUTION BIOLOGIQUE

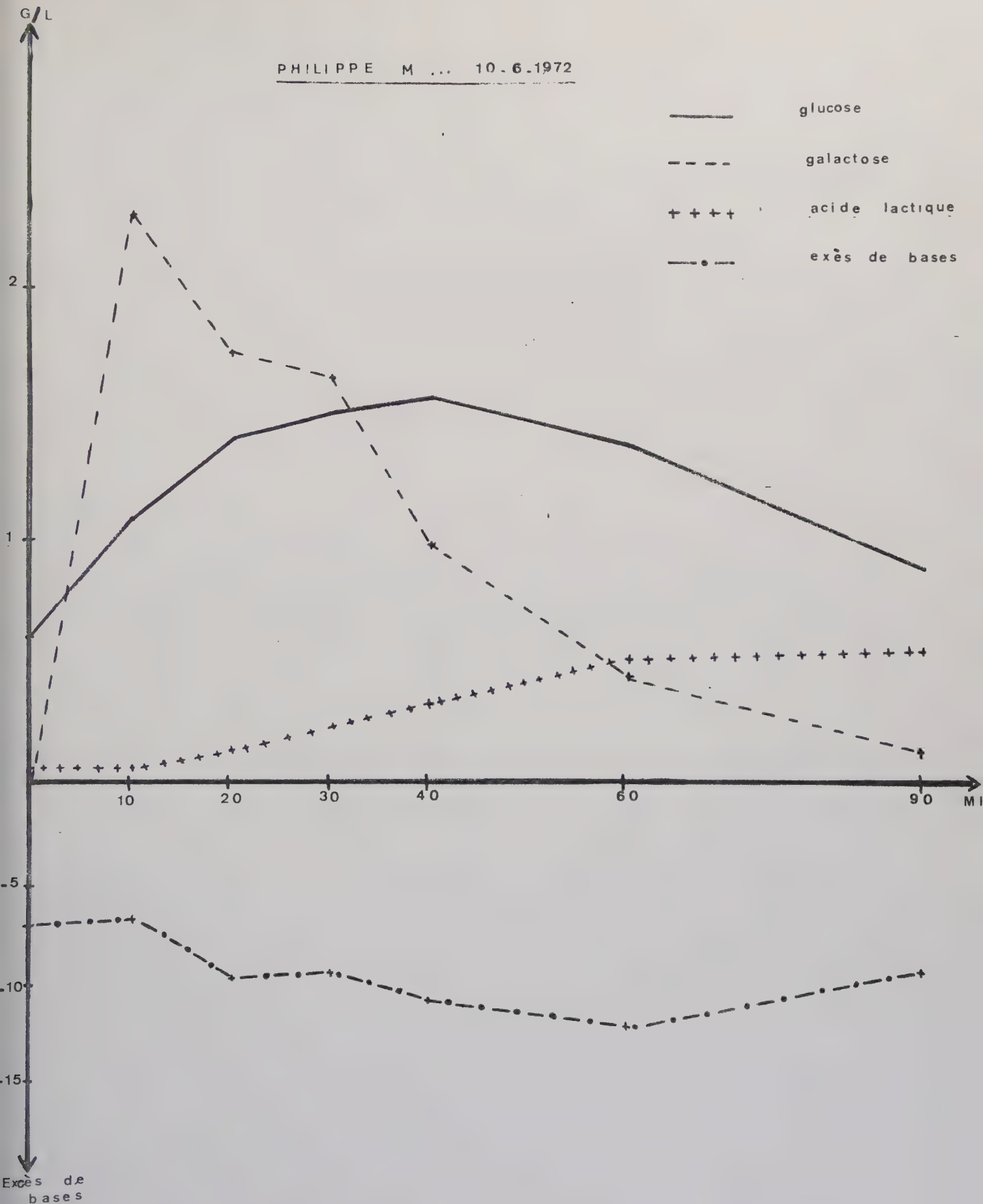
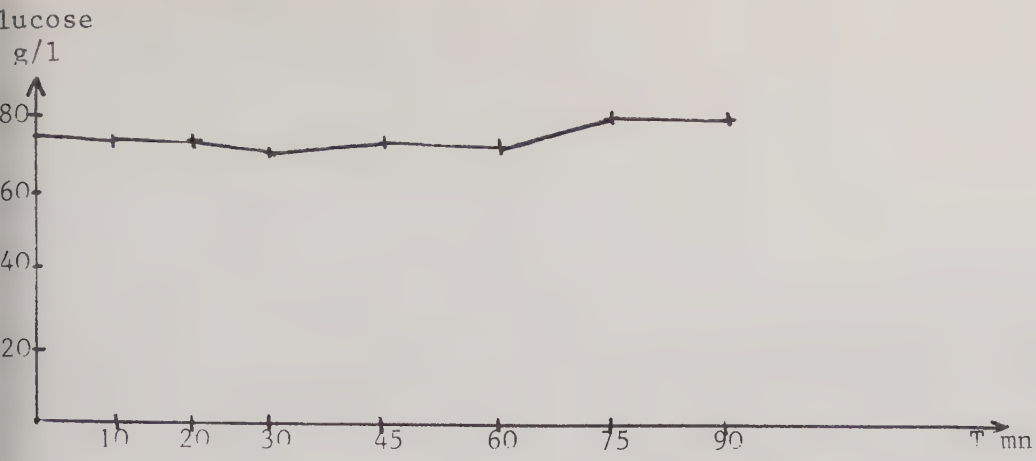
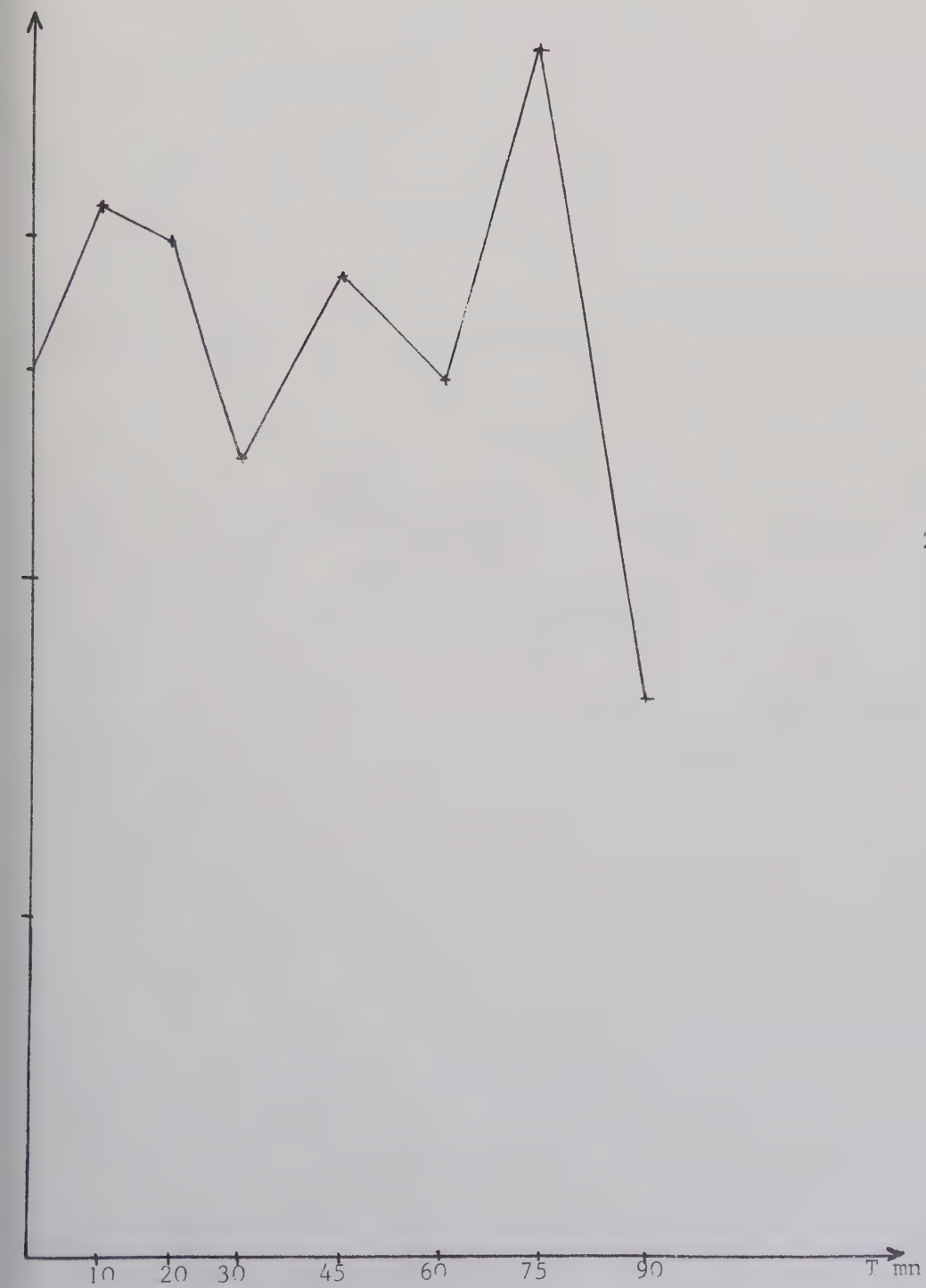


Fig n° 27 : TEST AU GALACTOSE



1 - TEST AU GLUCAGON
A JEUN



2 - TEST AU GLUCAGON
APRES REPAS RICHE EN GLUCI

M.. Philipe
16.06.72

Fig. n° 28

glycogénique des hépatocytes, avec accumulation fréquente de glycogène au niveau des noyaux. Quelques travées fibreuses grêles partent des espaces portes ou des espaces centrolobulaires, mais cette fibrose n'est ni inflammatoire, ni chargée de néocanalicules biliaires sauf dans les régions immédiatement sous-capsulaires". L'électromyogramme (Docteur GROSLAMBERT) n'a pas apporté d'élément déterminant car, si le tracé est, au niveau du deltoïde, très en faveur d'un processus myogène, il est, au niveau du jambier antérieur, de type neurogène et enfin, dans certains muscles, normal. Quant à l'examen histologique d'un fragment de jambier antérieur droit (Professeur STOEBNER), il a montré"une surcharge glycogénique importante des fibres, entraînant parfois la clarification totale du sarcoplasme avec atrophie consécutive du système myofibrillaire. Quelques fibres isolées sont frappées de dégénérescence et de fragmentation avec parfois envahissement macrophagique. D'autres sont de calibre réduit mais conservent leur structure fibrillaire. Les capillaires sont pourvus d'une basale épaissie".

Ces examens histologiques confirment donc la surcharge glycogénique pure des cellules hépatiques et musculaires. Les études en microscopie électroniques sont en cours.

Chez Philippe en somme, l'affection a toujours évolué de façon relativement paisible, en dehors de convulsions hypoglycémiques épisodiques et d'accidents infectieux à répétition durant la première enfance. Actuellement, à l'âge de 14 ans, s'il conserve une hépatomégalie et un retard staturo-pondéral, il mène une vie entièrement normale.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Après avoir résumé nos quatre observations personnelles, nous allons classer dans un tableau les 61 cas de glycogénose type III retrouvé dans la littérature. Les résultats et commentaires qui se dégagent de ces différentes observations seront exposés dans la troisième partie de ce travail.

AUTEURS	SEXE AGE 1e EXAMEN	PARENTS CONSANGUINS	CRISES HYPOGLYCEMIQUES	HEPATO MEGALIE	SIGNES MUSCULAIRES	RETARD STATURAL	AUTRES ANOMALIES	ACETO NURIE	GLYCEMIE G/L	GLYCOGENE Foie %	 Muscle %	 GR	 GB	AMYLO-1,6-GLUCOSIDASE Foie	 Muscle	 GR	 GB	TEST GLUCAGON	TES GALA TOS
FORBES 1952 (44)	F 3 ans 1/2		+	+		−	Infections ORL	+	0,42	6,7	4,6			0	0			+	+
ARTMANN 1955 (50)	F 13 mois									14,2	3,5			0	0				
LINGWORTH 1956 (50)	F 13 mois								0,21	14,2	3,5				0			−	−
LINGWORTH 1956 (50)	G 2 ans								0,80	8	10,3				0			+	
LIEN MARIE 1959 (50)	G 9 mois	+		+	−	+	Infections ORL	+	0,50	4,8	0,58			0	0			+	
ROGET 1959 (119)	G 9 mois	+	+	+	+	+	Infections ORL Xanthomes Subictère	++	0,30	16,6	3,6			0	0			+	
ROGET 1959 (119)	G 4 mois	+	+	+	+	+	Infections ORL	+	0,60	14,2	3,5			0	0			+	+
DENYS 1959 (50)	G 4 ans	+		+	+	+				15				0				+	+
HERS 1959 (61)	F 2 ans									14,4	3,2			0	0				
LELONG 1959 (50)	G 9 mois	+	−	+	+	−		−	0,60	10,9				0	0			+	+
CHAPTAL 1960 (20)	F 16 mois		+	+	−			+	0,40	11,5	1,25			0	Nle			+	+
BOULANGER 1960	F		+	+		+		+	0,53	13,4	2,2			0	0				

	AGE 1e EXAMEN	CONSANGUINS	HYPOGLYCEMIQUES	MEGALIE	SIGNES MUSCULAIRES	RETARD STATURAL	AUTRES ANOMALIES	ACETONURIE	GLYCEMIE g/l	GLYCOGENE Foie %	GLYCOGENE Muscle %	GR	GB	AMYLO-1,6 GLUCOSIDASE Foie	AMYLO-1,6 GLUCOSIDASE Muscle	GR	GB	TEST GLUCAGON	TEST GALACTOSE
NEIMANN 1960 (103)	F 16 mois		+	+	+	+	h v g	+	0,74	10,4	3,4			0	0			+	
NEIMANN 1960 (103)	F 9 mois			+	+	+	h v g	+	0,76	13,7	2,6			0	0			+	
CHAPTAL 1961 (21)	G 18 mois		+	+	—	—		—	↘					0	Nle			+	+
PEÑA 1961 (114)	F 16 mois	—	+	+	+	—		+	0,50	16	5			0	0			+	
EBERLEIN 1961 (37)	G 8 mois			+	+	+				18,5								—	
EBERLEIN 1961 (37)	F 8 mois		—	+	—	—				14,5								—	
TEGAGNO 1963 (140)	G 1 an	—	+	+	—	—		—	0,20		1,8	400			0	0,43		+	+
HUG 1963 (73)	F 7 mois		—	+	—	—			↘	17,5		3,1		0	0			+	+
NORDIO 1963 (106)	G 5 ans	+	+	+	+	+	h v g cirrhose ?		0,22	16	8	748	2200	0	0	0		+	+
SAGUI 1964 (124)	G 5 ans	—	+	+	+	—		+	0,85	11	7	179		0	0	0			
CHAPTAL 1964 (22)	G 18 ans		+	+	—	+		+	0,50	11	2,8			0	Nle			+	+
CHAPTAL 1964 (22)	G 22 mois			+	+	+		+	0,60	12	1,4			0	0				

	AGE 1e EXAMEN	CONSANGUINS	HYPOGLYCEMIQUES	MEGALIE	MUSCULAIRES	STATURAL	ANOMALIES	NURIE	G/L	Foie %	Muscle %	GR	GB	Foie	Muscle	GR	GB	GLUCAGON	GALACTOSE
BROMBACHER 1964 (11)	F 12 ans	−	−	+	−	−		+	0,48					0	0			+	+
BROMBACHER 1964 (11)	F 32 ans			+		+		−	0,45					0	0			+	+
VAN CREVELD 1964 (148)	F 9 ans			+					0,17			392		0	0	0	0	+	+
VAN CREVELD 1964 (148)	G 9 ans			+					0,18			935		0	0	0	0	+	+
VAN CREVELD 1965 (149)	F 4 ans			+		+	xanthomes			14	4,9			0	0		0		+
VAN CREVELD 1965 (149)	F 2 ans	+	+	+	−			+	0,35					0	0		0		+
VAN CREVELD 1965 (149)	F 15 mois			+				−						0			0		+
VAN CREVELD 1965 (149)	F 2 ans		+	+				−	0,29					0	0		0		+
VAN CREVELD 1965 (149)	F 2 ans		−	+				+						0	0	0	0		+
VAN CREVELD 1965 (149)	F 1 an		−	+				+						0	0	0	0		+
STARZL 1965 (138)	F 7 mois		+	+	−	−	cirrhose	−	0,55	10,1	1,6	400		0	0,42			+	+
MOSES 1966 (102)	F 1 an		−	+	−	−		+	0,25	9,5	2,5	622		0	0	0,08	0,3		+

	AGE 1e EXAMEN	CONSANGUINS	HYPOGLYCEMIQUES	MEGALIE	MUSCULAIRES	STATURAL	ANOMALIES	NURIE	g/l	Foie %	Muscle %	GR	GB	Foie	Muscle	GR	GB	GLUCAGON	GALACTOSE
BRANDT 1966 (10)	F 4 mois			+	−	−		+	↘	19	0,7	90	17					+ −	+
BRANDT 1966 (10)	G 4 ans	+		+	−	+		+	↘	7		168						+ −	
BRANDT 1966 (10)	F 3 mois	+		+	−	+		+	0,39			225							
BRANDT 1966 (10)	G 14 ans	+		+		+		+		4,8		186							
OZAND 1967 (116)	G 11 ans	+	−	+	+ +	+			0,40	11,2	4,32			0	0				−
RACLE 1967 (117)	G 15 ans	+	+	+	+ +	+			0,40					0	0				
RACLE 1967 (117)	F 10 ans	+	+	+	+ +	+			0,30					0	0				
ORSINI 1968 (109)	F 5 ans			+	+	+		+	0,50					0	0				
WILLIAMS 1968 (158)	G 4 mois	−	+	+	+	+		−	0,30	10,8	3,9	127		0	0			+	
ESSMANN 1969 (38)	G 2 ans			+						4,5				0					+
VITEK 1970 (152)	G 6 mois			+	+	+	xanthomatose				0,18	3164			0			+	+
BENNACEUR 1970 (7)	G 8 ans	−	+	+	+	+		+	0,43									+	

AUTEURS	SEXE AGE 1e EXAMEN	PARENTS CONSANGUINS	CRISES HYPOGLYCEMIQUES	HEPATOMEGALIE	SYNDROME MUSCULAIRES	RETARD STATURAL	ANOMALIES	NURIE	g/l	Foie %	Muscle %	GR	GB	Foie	Muscle	GR	GB	GLUCACON	GALACTOSE
VAALER 1970 (154)	G 28 mois	+		+						↗	↗	311							
VAALER 1970 (154)	G 25 ans	+	+	+								365							
VAALER 1970 (154)	G 9 mois	+	+	+								1040							
VAALER 1970 (154)	G 7 ans									↗	↗			0	0				
VAALER 1970 (154)	G 2 ans	+	+	+								224							
VAALER 1970 (154)	G 21 mois			+								264							
MUNIER 1970 (102 bis)	F 3 ans		+	+	+		cirrhose	+	0,72	7,25	6,25			0	0				
MUNIER 1970 (102 bis)	G 4 ans			+		+	cirrhose ostéoporose + fractures		0,30		6,72			0	0			+	+
BRUNBERG 1971 (14)	G 43 ans		−	+	+ +	−	h v g	+	0,65		2,8				0			+	+
CHENEAU 1971 (24)	G 3 mois		+	+	+	+			0,34			2080		0		1,6	0,8	+	+
GOUTIERES 1971 (57)	F 7 mois			+	+ +		h v g myxœdème	−	Nle					0	0	0	0	−	+
OBSERVATION PERSONNELLE 1972	F 10 mois	+	+	+	+	+	cirrhose	+	0,80	14		5079		0	0	0,6		+	+
OBSERVATION PERSONNELLE 1972	F 4 mois	+	+	+	+	+		+	0,70	8,5	5			0	0			+	+

TROISIEME PARTIE :

COMMENTAIRES

CHAPITRE I

F R E Q U E N C E

Les premières statistiques publiées avant 1960 font état d'une nette prédominance du type I parmi l'ensemble des glycogénoses. Ainsi M. JEUNE (85) rapporte, sur 21 cas, 16 cas de type I contre 5 cas de type III. En fait, dans les premières descriptions retrouvées dans la littérature, les analyses enzymatiques sont souvent incomplètes, se bornant à ne doser que la glucose-6-phosphatase. Or celle-ci est labile, et une mauvaise conservation des échantillons peut entraîner une diminution de son taux lors des analyses in vitro. Seul, un dosage complet de toutes les enzymes, accompagné d'une étude parallèle de la concentration et de la structure du glycogène, permettent de caractériser de façon certaine le type de la glycogénose. On a pu, chez des malades dont les dosages enzymatiques ont été pratiqués une seconde fois de façon complète, redresser un diagnostic de glycogénose de type I initialement proposé surtout sur des données cliniques. Ainsi les deux malades de J. VAN CREVELD (148) décrits en 1928 et 1932, ont été revus en 1964. Ils étaient alors âgés respectivement de 44 et 40 ans. Grâce à un dosage des activités enzymatiques dans les globules rouges et les globules blancs, l'absence d'amylo-1,6-glucosidase fut prouvée et le diagnostic de glycogénose type I dut être abandonné au profit de celui de type III.

En 1961, J.B. SIDBURY (133) étudie 49 patients et trouve la répartition suivante :

Type I : 21	Type IV : 1
Type II : 5	Type VI : 10
Type III : 12	

A la même époque, H.G. HERS (94), sur 54 observations de glycogénose, dénombre 14 cas de type III et B. ILLINGWORTH (79), sur 89

cas de glycogénose étudiés dans le laboratoire de CORI entre 1950 et 1960, en décèle 18 cas. En 1962, M. ETIENNE (39) collige dans la littérature 61 cas de glycogénose, parmi lesquels 30 cas de type I, 15 cas de type III et 7 cas de type VI.

Des études globales sont publiées en 1967 par S. LEVIN (90) d'une part et K. STEINITZ (142) d'autre part. Le premier auteur rapporte une statistique israélienne récente et la compare à celle d'auteurs d'autres pays.

TYPES	HOLLANDE	BELGIQUE	U. S. A.	SUEDE	ISRAEL
I	12,5	25	24	62	11,5
II	6,25	20	8	8	11,5
III	56,25	25	15	15	77
IV	--	--	--	--	--
V	--	--	--	--	--
VI	25	30	15	15	--

Les malades figurant dans ce tableau sont choisis parmi ceux dont le déficit enzymatique est prouvé. La statistique hollandaise est empruntée à S. VAN CREVELD (149), celle de Belgique à H.G. HERS (68), celle de Suède enfin à P.A. ÖCKERMANN (107). Quant à K. STEINITZ (142) (113), il rapporte une statistique globale à partir des 300 cas étudiés dans les trois centres belge américain et israélien cités plus haut, qui montre les résultats suivants :

Type I : 20 %
Type II : 20 %
Type III : 30 %
Type IV : 1 %
Type V : 5 %
Type VI : 25 %

En 1970, M. MATHIEU collige 21 cas étudiés durant les six années précédentes dans le laboratoire du Docteur J. COTTE à Lyon (98). Ces 21 cas se répartissent de la manière suivante :

Type I : 3 cas

Type II : 1 cas

Type III : 10 cas - (6 types III A)
(3 types III B)
(1 dont le sous-groupe n'a pas été étudié)

Type VI : 3 cas

Les quatre autres cas sont des glycogénoses "sans déficit enzymatique reconnu". Cette nette prédominance du type III (10 cas sur 21) confirme sa grande fréquence et est en accord avec la plupart des statistiques récentes. Signalons que parmi ces 10 cas, 6 appartiennent au type III A et 3 au type III B, ce qui, là encore, représente une proportion conforme à celle des autres auteurs : pour F. VAN HOOF (150), le sous-groupe A est trois fois plus fréquent que le sous-groupe B (34 cas de type III A sur 45 glycogénoses type III). Remarquons enfin, à la faveur des statistiques comparatives de S. LEVIN, qu'il existe des variations notables dans la fréquence relative des types suivant la répartition des populations dans le monde. Ainsi, le type I est particulièrement fréquent en Suède (8 cas sur 13), alors qu'en Israël, le type III représente 77 % des cas. A l'intérieur d'un même pays, l'incidence varie avec les groupes ethniques : ainsi, G. LEVINSTON (91) et K. STEINITZ (142) ont étudié la répartition des glycogénoses dans la population israélienne. Parmi les 17 cas de type III, 15 appartiennent à des familles immigrées d'Afrique du Nord, soit 1 cas sur 23 000 (il s'agit de communautés fermées, où les mariages consanguins sont fréquents). P. RACLE (117) en 1967, rapporte également deux observations d'enfants israélites immigrés d'Afrique du Nord. Une autre communauté bien représentée dans les statistiques européennes de glycogénose est celle des Italiens du sud, où la pratique des mariages consanguins est particulièrement fréquente. Les quatre cas personnels rapportés ici ont cette origine ethnique.

Enfin, J.C. CHENEAU en 1971 (24) évalue la fréquence globale de la glycogénose type III à 1 cas pour 100 000 naissances.

CHAPITRE II

ETUDE GENETIQUE

Parmi les 61 cas de la littérature colligés dans ce travail se dégagent les caractéristiques génétiques suivantes :

1 - Dans 19 cas, les parents sont consanguins (cette notion n'est précisée que 25 fois).

2 - L'affection concerne 30 filles et 31 garçons.

3 - Huit familles se partagent 17 cas (7 familles de 2 enfants et 1 famille de 3 enfants).

Rappelons que les quatre observations personnelles rapportées ici appartiennent à deux familles dont les parents sont consanguins.

De cet ensemble de faits se dégagent quatre caractères majeurs permettant une interprétation génétique de cette affection :

1 - Les parents sont sains.
2 - Ils sont souvent consanguins.
3 - Les deux sexes sont également représentés.
4 - Plusieurs collatéraux peuvent être atteints dans une même famille.

Toutes ces données sont en faveur d'une transmission selon le mode autosomique récessif, l'affection étant liée à la mutation d'un gène qui s'exprime cliniquement chez l'individu homozygote. Cependant, l'observation de I.K. BRANDT (10) paraît infirmer cette hypothèse : en effet, cet auteur rapporte quatre cas de glycogénose type III intéressant une mère et ses trois enfants. Une telle atteinte familiale pourrait être en faveur d'une transmission selon le mode dominant, mais le père, décédé, n'a pas été exploré et il était cousin-germain avec son

épouse. Dans ces conditions, le mode de transmission autosomique récessif ne peut être éliminé.

Il est donc séduisant d'admettre, à propos de la glycogénose type III, le principe de la génétique métabolique selon lequel chaque variété d'affection, par erreur innée du métabolisme, est due à une mutation génique qui entraîne une lésion enzymatique correspondante. Malheureusement, cette théorie "un gène, une enzyme" ne s'applique pas exactement à la glycogénose type III, car elle ne suffit pas pour expliquer deux particularités de cette affection : les sous-groupes et les déficits plurienzymatiques.

1 - LES SOUS-GROUPES

Rappelons que si l'activité enzymatique de l'amylo-1,6-glucosidase musculaire et hépatique est nulle dans le type III A, elle est dissociée dans le type III B, puisque le dosage de cette enzyme montre une valeur normale dans le muscle lorsqu'on étudie l'incorporation du glucose C^{14}. Plusieurs hypothèses génétiques tentent d'expliquer cette anomalie. Celle d'ALLISON en particulier, propose pour l'enzyme débranchante une structure faite de deux chaînes polypeptidiques contrôlées par deux gènes différents. Les enzymes hépatique et musculaire diffèreraient par leur seconde chaîne polypeptidique et une mutation, portant sur le gène responsable de cette dernière, provoquerait la forme hépatique pure (47) (49). En fait, cette hypothèse est actuellement très controversée.
S. LEVIN (90) pense que l'existance de ces sous-groupes implique une lésion du gène de structure intéressant un organe spécifique, à moins qu'un gène régulateur, différent pour chaque organe, ne contrôle la synthèse de l'enzyme. En fait, la multiplicité des hypothèses proposées prouve bien qu'il n'existe pas actuellement d'explication génétique globale à l'existence des sous-groupes (136).

2 - LES DEFICITS PLURIENZYMATIQUES

Si l'on élimine d'emblée les erreurs de dosage, il persiste néanmoins un certain nombre de cas décrits où un double déficit enzymatique a été retrouvé. Il s'agit en général de la coexistence, chez un même

malade, d'un déficit en amylo-1,6-glucosidase et en glucose-6-phosphatase (3 cas sur les 61 observations). Parfois même, le type de glycogénose est différent chez les deux collatéraux (37). On peut avancer, dans ces cas, une mutation portant, non sur le gène de structure, mais sur le gène régulateur, les doubles déficits résultant d'un défaut du gène de contrôle (136). Mais cette approche est d'une part, compliquée par la diversité des défauts couplés et d'autre part, par la faible incidence statistique de voir s'installer chez un même malade deux affections récessives dans un domaine aussi restreint. Pour expliquer la relative fréquence de ces cas, en particulier de l'association d'un double déficit en enzyme débranchante et en glucose-6-phosphatase, on admet que la baisse d'activité de cette seconde enzyme résulte d'un phénomène de remaniement correspondant à un processus d'adaptation pour un type III donné visant, d'après HERS, à diminuer la glycogénolyse. Ainsi ces cas associeraient un défaut d'un gène de structure responsable de la synthèse de l'enzyme débranchante et un désordre secondaire d'un gène régulateur pouvant d'ailleurs être influencé par des facteurs extrinsèques (90), en l'occurence, corrigé par l'administration de glucocorticoïdes de synthèse (102).

En fait, les données génétiques récentes concernant la glycogénose type III ont été permises grâce aux dosages enzymatiques dans les globules rouges et dans les globules blancs pratiqués aux parents des malades. En 1963, C. WILLIAMS (157), dosant l'activité de l'enzyme débranchante dans les globules blancs, montre qu'elle est très faible chez les malades et significativement diminuée chez leurs parents. Cette découverte est pour lui un apport intéressant dans le diagnostic et la détection des hétérozygotes et confirme la notion de transmission autosomique récessive de l'affection. R. CHAYOTH (23), utilisant les deux techniques de dosage de l'amylo-1,6-glucosidase les plus couramment employées, dose l'activité de cette enzyme dans les hématies et les leucocytes. Il montre ainsi que, si le taux d'activité est bas chez les malades, il est intermédiaire chez les parents hétérozygotes. Cependant, tous ces faits sont controversés par F. HUIJING (76) qui, utilisant la seconde technique de dosage de l'enzyme débranchante (libération du glucose à partir d'une dextrine-limite de phosphorylase), ne trouve pas de résultats significatifs chez les hétérozygotes.

En 1967, F. VAN HOOF (151) étudie, dans les hématies cette fois, le pourcentage de glycogène et le taux d'activité de l'enzyme débranchante parmi une population de malades, d'hétérozygotes et de témoins. Il constate que le pourcentage de glycogène est intermédiaire chez les hétérozygotes et que, si le taux d'activité de l'enzyme chez les malades est égal au 1/25e du taux normal, il est égal à la moitié de la valeur normale chez les hétérozygotes.

Ainsi les dosages enzymatiques sur les globules rouges et les globules blancs, méthodes rapides et simples, présentent un grand intérêt dans la détection des hétérozygotes, voire même des homozygotes sans manifestation clinique (76).

Nous avons adressé au Professeur VAN HOOF en 1964, des échantillons de sang de Palma C.. et de ses parents, afin de doser le glycogène et l'amylo-1,6-glucosidase érythrocytaires. Les résultats furent les suivants :

Glycogène érythrocytaire

- Palma : 3 300 µg/g d'Hb
- Joseph (père) : 6,5 "
- Philomène (mère) : 130 "

Amylo-1,6-glucosidase

- Palma : 0,24 u/g d'Hb
- Joseph (père) : 2,04 "
- Philomène (mère) : 0,97 "

Les érythrocytes du père présentaient à l'arrivée une hémolyse importante. Il est possible que l'échantillon ait été infecté, ce qui expliquerait peut-être l'excès d'enzymes et de glycogène dans les hématies. Quant à la mère, si l'activité enzymatique est faible et compatible avec un état hétérozygote, le taux de glycogène intraérythrocytaire est normal.

CHAPITRE III

E T U D E C L I N I Q U E

A - LE DEBUT CLINIQUE

La glycogénose de type III ne se révèle jamais dans la période néonatale. En effet, dans la série rapportée par A. ROSSIER (122) concernant 13 cas de glycogénose diagnostiquée dès les premiers jours de la vie et ayant eu, la plupart du temps, une issue fatale, on ne rencontre aucun cas de glycogénose type III.

Le diagnostic est en général porté durant les premiers mois de la vie. Dans notre série de 61 cas colligés dans la littérature, 22 cas ont été examinés avant l'âge de un an, 17 cas entre 1 et 2 ans, 7 cas entre 2 et 5 ans, 7 cas entre 5 et 10 ans et 8 cas au-delà de 10 ans. En somme, deux tiers des malades ont eu des manifestations cliniques avant 2 ans. Pour D. ALAGILLE (48), la décompensation clinique correspondrait au changement de régime du nourrisson qui tend à prolonger la période de jeûne, car, de six à sept repas par 24 heures, il passe progressivement à quatre repas.

B - LA FORME CLINIQUE CLASSIQUE

Il s'agit essentiellement d'un enfant de petite taille, à la silhouette bien caractéristique.

1 - Le retard statural

Il est retrouvé 27 fois dans les 40 observations où cette notion est précisée. Dans les 4 cas personnels rapportés, il se situe entre -3 et -4 D.S. Si le retard pondéral l'accompagne au début, il se comble progressivement, car l'enfant va bientôt prendre de l'embompoint et, le volume du foie aidant, l'excès de poids par rapport à la taille va s'affirmer. Signalons que la maturation osseuse est en général normale ou discrètement retardée (elle ne présentait pas de retard sensible dans nos observations).

2 - L'aspect général

Le faciès est poupin, lunaire et joufflu, le thorax adipeux et on assiste à une augmentation progressive de l'abdomen qui est projeté en avant, évasant au passage la partie inférieure du thorax et provoquant une exagération de l'ensellure lombaire. Les régions mammaires et pubiennes sont infiltrées de tissu adipeux. Cette obésité facio-tronculo-abdominale contraste avec la gracilité des membres où les muscles, hypotrophiques, n'ont aucune couverture graisseuse. Cette hypotrophie musculaire, prédominant au niveau des membres inférieurs et des régions latérovertébrales, explique la grande fatigabilité et les difficultés à la marche de ces enfants.

Le développement intellectuel est habituellement normal, et la présence d'anomalies électroencéphalographiques secondaires à des convulsions prolongées n'a jamais été décrite. Sa bonne mine, la lenteur d'évolution, son allure importante avaient valu à l'un des malades rapporté par R. DEBRE dans sa monographie (31), le surnom effronté de "Monsieur le Maire".

Lorsqu'on examine ces enfants, on est d'emblée frappé par l'hépatomégalie énorme qui occupe pratiquement tout l'abdomen. Elle est ferme, lisse et indolore. Elle intéresse aussi bien le lobe droit que le lobe gauche. Il existe parfois une incisure profonde entre ces deux lobes et on hésite alors, devant cette grosse masse occupant l'hypochondre gauche, entre le diagnostic de splénomégalie et celui d'hypertrophie du lobe hépatique gauche. Mais le diagnostic est en général facilité quand on palpe nettement le bord inférieur de cette masse gauche, qui est horizontal et lisse et non vertical et crénelé.

L'examen permet aussi de retrouver l'hypotonie et l'hypotrophie des masses musculaires qui ont parfois une consistance un peu ferme. Ces caractéristiques rendent compte du retard de développement moteur habituellement constaté chez le nourrisson (24 fois sur 38 observations). Chez ces enfants, apparaissent souvent le matin à jeun, ou à distance des repas, des épisodes d'agitation avec soif, sueurs, malaises,

voire convulsions généralisées. Ces accidents hypoglycémiques sont signalés 26 fois parmi les 35 observations où ces malaises sont précisés.

C - LES SIGNES CLINIQUES PLUS INCONSTANTS

1 - Chez ces enfants, les épisodes infectieux à répétition sont fréquents dans la première enfance, sous forme de rhinopharyngites, otites purulentes ou bronchopneumopathies. Dans les 4 cas rapportés ici, ces accidents étaient particulièrement sévères.

2-Secondaire à l'hyperlipémie, la xanthomatose cutanée en bandes linéaires jaunâtres à prédominance périarticulaire, est retrouvée dans l'une de nos observations (36) et dans deux autres cas rapportés respectivement par S. VAN CREVELD (149) et B. VITEK (152).

3 - Une cardiomégalie radiologique, sans manifestation clinique d'insuffisance cardiaque, mais avec signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche est notée dans 5 observations.

4 - Des signes d'atteinte musculaire sévère sont rapportés par plusieurs auteurs. J.A. BRUNBERG (14) relate le cas d'un adulte, qui aurait toujours eu un gros ventre durant son enfance et présenté une fatigue musculaire (durant son service militaire, il avait été jugé inapte aux longues marches et relégué aux fonctions de cuisinier). A 43 ans, il présente une faiblesse musculaire diffuse avec amyotrophie des mains et des bras, mais tonus normal et absence de fasciculations. On ne retrouve pas d'hépatomégalie mais il existe une hypertrophie ventriculaire gauche, une acétonurie à jeun, une augmentation de l'acide urique et de la lipémie, ainsi qu'une élévation des enzymes musculaires (SGOT, SGPT, CPK) au repos et après exercice. L'électromyogramme révèle un tracé myogène et la biopsie du triceps gauche une vacuolisation sarcoplasmique importante des myofibrilles sans modification des lysosomes ni des mitochondries. L'amylo-1,6-glucosidase est absente dans le muscle, qui contient 2,8 % de glycogène. L'observation de L. OLINER (108) est similaire et rapporte le cas d'un malade de 50 ans, présentant, en plus des caractéristiques biologiques et enzymatiques de la glycogénose type III,

une myopathie chronique progressive. De même, P. OZAND (110) publie en 1967, l'observation d'un enfant de 11 ans se plaignant de crampes à l'effort et de malaises corrigés par l'ingestion de sucre. L'examen révèle une hépatomégalie et une amyotrophie généralisée. La surcharge en dextrine-limite et l'absence d'amylo-1,6-glucosidase musculaire sont prouvées par l'étude histochimique et enzymatique. Enfin, F. GOUTIERES (57) rapporte récemment le cas d'un enfant de 7 mois, présentant à la fois un myxoedème congénital et une glycogénose hépato-musculaire type III, toutes deux affections biologiquement prouvées . Sous l'influence du traitement par extraits thyroïdiens, le quotient intellectuel s'améliore mais l'atteinte musculaire persiste, avec hypotonie, retard moteur majeur, augmentation des enzymes musculaires, tandis qu'apparaissent des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Bien que moins sévère habituellement, l'atteinte musculaire est très souvent rencontrée chez les malades atteints de glycogénose type III (117) (109) (152) (7) et dans l'une de nos quatre observations, les signes de "pseudomyopathie" étaient évidents.

5 - La cirrhose hépatique. Classiquement, elle ne se rencontre pas dans ce type de glycogénose. Cependant nous avons retrouvé dans la littérature quatre observations où cette atteinte hépatique était notée. S. NORDIO (106) en 1963, présente le cas d'un enfant de 5 ans chez lequel la glycogénose type III est enzymologiquement prouvée. La possibilité d'une cirrhose hépatique est évoquée sur l'importante circulation collatérale et l'existence d'une splénomégalie. Malheureusement, devant l'absence de données histologiques, ce diagnostic ne peut être retenu qu'avec réserve. T.E. STARZL (138) rapporte en 1965 l'observation d'un enfant de 8 ans 1/2, porteur d'une glycogénose type III B compliquée d'une cirrhose avec hypertension portale, ayant entraîné des hématémèses sévères à l'âge de 6 ans et des ecchymoses par thrombopénie secondaire à l'hypersplénisme. Cet enfant subit avec succès une transposition porto-cave. Plus récemment, A. MUNIER (102 bis) présente dans sa thèse, deux observations de glycogénose type III A avec cirrhose. La première concerne une jeune fille de 19 ans chez laquelle survient un syndrome hémorragique cutané en relation avec une thrombopénie et une splénomégalie avec hyperten-

sion portale prouvée par la splénoportographie. La nature post-sinusoïdale par bloc intrahépatique de cette hypertension portale est confirmée par un cathétérisme sus-hépatique qui révèle un gradient portocave de 14 mm Hg. Quant à la cirrhose macronodulaire du foie, elle est constatée à la laparoscopie et prouvée histologiquement. Pour empêcher la séquestration splénique des plaquettes, une splénectomie simple est pratiquée, mais la malade meurt trois semaines plus tard d'un thrombose portale extensive avec infarctus total du grêle. La seconde observation rapporte le cas d'un jeune homme de 19 ans, chez lequel la glycogénose type III est compliquée d'une ostéoporose sévère responsable de fractures multiples et d'une cirrhose indiscutable à l'examen histologique du foie.

L'observation de Palma C.. rapportée ici constitue donc le quatrième cas de glycogénose type III à évolution cirrhogène histologiquement prouvée. Mais nous verrons que, si les malades ne présentent actuellement aucun signe clinique ni biologique de cirrhose, les études histologiques des biopsies hépatiques montrent, dans une forte proportion, des signes de "cirrhose débutante" associés à la surcharge glycogénique. Chez Palma, cette cirrhose ne s'accompagne pas d'altération biologique (les trois autres cas ont des tests fonctionnels hépatiques également subnormaux) mais elle s'est révélée par un accident d'hypertension portale (ainsi que dans la première observation de M. MUNIER et dans celle de T.E. STARZL).

La pathogénie de cette cirrhose est encore discutée. Est-elle secondaire à l'étouffement des hépatocytes gorgés de glycogène de structure anormale (83), comme dans la glycogénose type IV, ou bien à la fibrose des cellules de Küpffer qui captent également le glycogène en excès (102 bis) ? Il n'existe actuellement aucune réponse formelle à cette question.

CHAPITRE IV

E T U D E B I O L O G I Q U E

A - LE METABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

Il est exploré par des tests statiques et dynamiques.

1 - Tests statiques

a) l'hypoglycémie de jeûne

Elle est constante et retrouvée dans les 38 observations où son chiffre est précisé. Sa valeur moyenne est de 0,46 g/l, mais il s'agit d'un taux très approximatif car, dans certaines observations, c'est la méliturie qui est dosée (c'est-à-dire l'ensemble des sucres réducteurs) et dans d'autres, c'est le glucose-vrai. Remarquons que cette hypoglycémie de jeûne paraît paradoxalement assez bien tolérée puisque, pour des chiffres constamment bas, les accidents cliniques ne sont qu'épisodiques. Pour A. ROSSIER (122), l'acide lactique semble pallier, au niveau des cellules cérébrales, les inconvénients de l'hypoglycémie.

b) L'acide lactique, provenant d'une perturbation du métabolisme glucidique au stade du glucose-6-phosphate, n'est théoriquement pas modifié dans la glycogénose type III où l'activité de la glucose-6-phosphatase est normale. Mais une acidose métabolique peut se voir dans les formes avec double déficit enzymatique. D'autre part, l'acide lactique provient aussi du métabolisme des acides aminés produits ici en excès grâce à la glyconéogénèse. Ceci explique parfois son taux modérément élevé (ainsi que celui de l'acide pyruvique) dans la glycogénose type III. De toute façon, l'acidose métabolique, si elle peut être précente, n'entraîne jamais ici les manifestations cliniques à type de troubles respiratoires, habituellement rencontrés dans la glycogénose type I.

c) L'insulinémie de base est habituellement normale.

2 - Tests dynamiques

a) Hyperglycémie provoquée par voie orale

La courbe obtenue le plus souvent est de type paradiabétique (10), mais une courbe bi, voire triphasique, serait particulièrement caractéristique de ce type de glycogénose (41). L'insulinémie s'élève normalement, mais parfois exagérément, au cours de ce test, le taux élevé se maintenant souvent de façon prolongée.

b) Test au galactose (positif 26 fois sur 27 observations)

Ce test explorant l'activité de la glucose-6-phosphatase, ne montre ici aucune anomalie. On assiste à une élévation rapide, suivie d'une décroissance progressive de la galactosémie, tandis que la glycémie s'élève. Classiquement, l'acide lactique reste stable. Cependant, au cours des épreuves que nous avons effectuées à trois de nos malades, le taux d'acide lactique a nettement augmenté. Ce fait est également signalé par C. ZUNIN (159) et A. ORSINI (109).

c) Test au glucagon intraveineux (positif 34 fois sur 36 observations.)

Ce dernier active la phosphorylase, donc la libération de glucose. Mais à cause de l'absence d'activité de l'amylo-1,6-glucosidase, il n'existe chez le malade porteur de glycogénose type III en période de jeûne, aucun radical glucosyl détachable de la molécule de glycogène, donc aucune possibilité d'élévation de la glycémie. Par contre, après un repas riche en glucides, de nouveaux radicaux glucosyls s'accrochent par des liaisons 1-4 à la molécule de glycogène. La phosphorylase, stimulée par le glucagon, va rompre ces liaisons et cette fois, la glycémie s'élève. Ce test au glucagon, introduit par E. ROSSI (121) et proposé comme approche biologique du type de la glycogénose, ne saurait en aucun cas être considéré comme pathognomonique de cette affection. En effet, de nombreux auteurs (10) (93) ont prouvé sa négativité dans des glycogénoses type III enzymologiquement confirmées.

Une dernière remarque enfin : il est probable que le mode d'administration (voie intramusculaire) ait été responsable de la néga-

tivité de ce test chez nos deux malades, Palma et Dalida C.., puisque la même épreuve, pratiquée par voie veineuse, a entraîné une réponse normale.

d) Les tests de charge au glycérol et à la dihydroxyacétone sont de pratique moins courante.

B - LE METABOLISME DES LIPIDES

1 - L'hyperlipémie

Habituellement modérée chez le nourrisson, elle apparait dès la seconde enfance. Elle est retrouvée ici 30 fois sur les 30 cas où son chiffre est connu. Elle est globale, portant sur les triglycérides, les phospholipides et le cholestérol. On retrouve parfois au lipidogramme une élévation des βlipoprotéines. Signalons que l'injection de glucagon à jeun provoque chez ces malades une augmentation des acides gras libres par mobilisation accrue des graisses à partir du tissu adipeux. Cette hyperlipémie est responsable de l'apparition de xanthomes cutanés d'une part et de la stéatose hépatique d'autre part. Cette dernière a une grande responsabilité dans l'augmentation du volume du foie et explique sa régression quand, les besoins énergétiques diminuant et la glycémie se stabilisant, la mobilisation des lipides n'est plus nécessaire.

2 - La cétose

L'hypoglycémie de jeûne s'accompagne très souvent d'acétonurie dans ce type de glycogénose (elle est retrouvée ici 27 fois dans les 36 observations où elle a été précisée). J. B. SIDBURY (134) avait déjà signalé le taux habituellement élevé de la cétose sanguine chez neuf patients atteints de glycogénose type III. Récemment, J. FERNANDES (42) dosant à jeun le βhydroxybutyrate, l'acétoacétate et l'acétone chez des malades porteurs de différentes glycogénoses, a montré que les taux les plus élevés se rencontrent dans la glycogénose type III, où l'état de jeûne entraîne une glyconéogénèse intense affectant en particulier les lipides, sans glycolyse active.

C - METABOLISME DES PROTIDES

1 - L'acide urique est habituellement normal ou modérément augmenté dans cette affection. L'uricémie, dans les dix observations où son taux est précisé, varie entre 50 et 94 mg/l. Pour M. JEUNE (84), elle est secondaire à l'accroissement du catabolisme protidique entrainé par l'hypoglycémie chronique. Pour J. JANDET (81), elle est majorée par l'hyperlactacidémie qui provoque une diminution de la clearance de l'acide urique par augmentation de la réabsorption tubulaire. En fait, ce mécanisme intervient surtout dans la glycogénose type I, où la lactacidémie peut atteindre des taux considérables.

2 - La protidémie est en général supérieure à la normale par mobilisation des acides aminés, due à l'exagération du catabolisme protidique. Dans nos quatre observations, l'augmentation des α_2 et βGlobulines était sans doute en rapport avec les épisodes infectieux répétés, puisque le profil électrophorétique est actuellement normalisé.

D - EXPLORATION HEPATIQUE

La glycogénose type III se caractérise classiquement par la coexistence d'une hépatomégalie parfois monstrueuse et de tests hépatiques pratiquement normaux (48). Mais toutes les enzymes sériques d'origine hépatique sont constamment élevées dans cette affection. Ce fait, signalé par R. DEBRE (32) en 1958, est confirmé par d'autres auteurs (149) (14). Puisqu'il n'existe habituellement pas de nécrose cellulaire à l'examen histologique du foie, on a évoqué un trouble de la perméabilité des hépatocytes (32) ou une "irritation" des cellules par la fibrose toujours présente (102 bis).

En fait, nos quatre malades ont présenté des altérations transitoires de leurs fonctions hépatiques : ictères rétentionnels passagers chez Salvatore M.., tests de floculation discrètement perturbés dans les quatre cas, petit déficit hépatocellulaire avec rétention de la BSP et diminution du complexe prothrombinique chez Palma C... Ces troubles ont toujours été transitoires et reversibles puisqu'actuellement, les exa-

mens de contrôle pratiqués à trois de ces enfants (dont l'une présente une cirrhose histologiquement confirmée) sont normaux. Seule persiste l'élévation des enzymes d'origine hépatique.

E - FONCTION RENALE

Aucun déficit n'est habituellement noté dans ce type de glycogénose.

F - EXPLORATION ENDOCRINIENNE

Elle ne révèle habituellement aucune anomalie, en particulier, il n'existe pas d'élévation des hormones corticosurrénaliennes, comme pourrait le suggérer l'obésité facio-tronculaire.

G - LE BILAN DE L'HEMOSTASE

La plupart des auteurs avaient remarqué l'incidence fréquente des manifestations hémorragiques dans les formes sévères de glycogénose (épistaxis, ecchymoses, saignements aux points de piqûre). A propos de deux observations familiales de glycogénose type I, D. ALAGILLE (1) en 1963, constate que les anomalies de l'hémostase portent chez ces malades sur la fonction plaquettaire ; en effet, le temps de saignement, la consommation de la prothrombine, le test de Biggs et Douglas plaquettaire, le thromboélastogramme et l'activité plaquettaire du sérum sont perturbés. Cette thrombopathie est liée au déficit en glucose-6-phosphatase plaquettaire, qui entraîne une accumulation de glycogène dans les plaquettes. Mais ces anomalies ne sont pas retrouvées dans les autres types de glycogénose (étude parallèle de 4 cas de type III et un cas de type VI). La seule anomalie commune est l'hyperplaquettose, probablement secondaire, pour ce même auteur, à l'hyperlipémie (par analogie avec les néphroses lipoïdiques).

Rappelons que, chez Palma C.., un déficit important de la consommation de la prothrombine, noté en 1968, n'a pas été retrouvé à un examen de contrôle l'année suivante. Enfin, Philippe M.. a eu une étude complète de l'hémostase, qui n'a montré aucune anomalie :

- du facteur 3 plaquettaire (APS normale, consommation de la

prothrombine normale) ;

- de l'hémostase primaire (TS normal par la technique de Duke, 170 000 plaquettes) ;

- des fonctions dynamiques des plaquettes, que ce soit la rétention sur bille de verre (technique de Bowie) ou l'aggrégation des plaquettes étudiée par la technique photométrique avec agitation continue de Born et O'BRIEN, utilisant comme agent aggrégant l'ADP, le collagène et l'adrénaline.

CHAPITRE V

ETUDE ENZYMOLOGIQUE

Elle a pour but de déterminer la structure du glycogène, de préciser sa quantité accumulée dans les tissus, enfin de doser l'activité des enzymes intervenant dans le métabolisme du glycogène.

1 - L'étude qualitative du glycogène est rarement pratiquée dans le bilan enzymatique habituel. Chez un malade porteur d'une glycogénose type III, la structure du glycogène est assimilée à celle de la dextrine-limite, c'est-à-dire à une molécule ramifiée à chaînes externes courtes.

2 - L'étude quantitative du glycogène a été pratiquée dans les observations plus anciennes, à partir d'échantillons de foie et de muscle, ensuite, dans les cas rapportés récemment, à partir des hématies.

a) Dans le foie d'un sujet normal, la quantité de glycogène n'excède pas 5 g pour 100 g de tissu. Dans les 61 observations publiées, l'étude quantitative a été pratiquée 34 fois. Les valeurs s'échelonnent entre 4,5 % et 19 %, le taux moyen obtenu étant 12,03 %.

b) Dans le muscle d'un sujet normal, le taux de glycogène varie de 0,1 à 1 %. Il a été précisé dans 26 observations (les glycogénoses de type III B ont été exclues). Les valeurs extrêmes s'échelonnent entre 0,18 % et 10,3 %, la valeur moyenne étant de 3,96 %.

c) Dans les hématies. Dès 1961, J.B. SIDBURY (133) démontre, en dosant le glycogène dans les globules rouges de plusieurs patients atteints de glycogénose, que la concentration en glycogène n'est anormalement élevée que dans le type III, quelque soit le sous-groupe.

En 1967, F. VAN HOOF (151) obtient les mêmes résultats et, trouvant des taux intermédiaires chez les hétérozygotes, propose d'utiliser cette technique à leur détection. Cependant, le taux de glycogène dans les hématies n'est parfois que modérément élevé chez les malades (10) (124) et

H.E. WILLIAMS en 1968 (158) conteste même la valeur de ce dosage quant à la détection des hétérozygotes, puisqu'un dépistage systématique réalisé dans une famille de l'un de ses malades, a montré un taux de glycogène normal dans les globules rouges. L'unité de concentration du glycogène dans les globules rouges s'exprime en µg/g d'hémoglobine, la valeur normale étant de 56 unités. Parmi les 21 cas où ce dosage a été pratiqué, on trouve des valeurs extrêmes de 90 unités et 5 079 unités réalisant une moyenne de 839 unités.

3 - Les dosages enzymatiques. Ils ont été pratiqués dans les 61 observations ici colligées et ont montré une activité nulle ou négligeable de l'amylo-1,6-glucosidase, les valeurs variant avec la technique de dosage utilisée. Ici encore, les techniques récentes permettent de pratiquer ces examens sur les éléments figurés du sang, évitant ainsi au malade une biopsie hépatique ou musculaire. Dans les globules rouges des malades, l'activité enzymatique est faible puisqu'elle représente, nous l'avons vu, le 1/25e de l'activité normale. Dans les globules blancs, la baisse d'activité de l'enzyme débranchante, voire son absence, a été prouvée parallèlement par H.E. WILLIAMS (157) et F. STEINITZ (141), utilisant tous deux la technique d'incorporation du C^{14}. F. HUIJING (75) un an plus tard, parvient aux mêmes résultats en utilisant une technique différente. Nous avons vu que la pratique de ce dosage, proposé comme test de détection des hétérozygotes, est défendue par R. CHAYOTH (23) mais critiquée par F. HUIJING (76).

L'activité de l'enzyme débranchante est mesurable dans les fibroblastes comme l'ont prouvé les travaux de P. JUSTICE (86). Son taux est très abaissé chez le malade homozygotes, mais parait normal chez les hétérozygotes. Enfin, il est possible de doser l'activité de l'amylo-1,6-glucosidase dans les cellules amniotiques cultivées. On entrevoit donc ainsi un moyen de dépistage des homozygotes avant la naissance (53).

CHAPITRE VI

ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

A - MACROSCOPIE

Une laparoscopie a été pratiquée aux enfants, Palma C.. (fig. n° 3), Dalida C.. (fig. n° 12) et Philippe M.. (fig. n° 24). Dans les trois cas, elle a montré un foie augmenté de volume, pâle, de couleur orangée. Deux fois, sa surface apparaît lisse et l'aspect est caractéristique d'un foie de surcharge. Mais chez Palma C.., la surface hépatique est bosselée et le rebord antérieur des lobes nettement émoussé, se creuse de quelques incisures dessinant une ébauche de segmentation. Bien qu'il n'existe aucune nodosité superficielle, l'aspect macroscopique permet ici de suspecter l'évolution cirrhogène de ce foie de surcharge, notion que l'examen histologique confirmera.

B - HISTOLOGIE

1 - Le foie

L'aspect de l'hépatocyte dans la glycogénose de type III est résumé par l'expression "cellules végétales". En effet, à l'examen des coupes colorées à l'hémalun-phlogsine-safran, les hépatocytes apparaissent hypertrophiés, tassés les uns contre les autres. L'extrême clarté du cytoplasme fait d'autant mieux apparaître le dessin des membranes cellulaires. Le glycogène, colorable au mucicarmin de Best ou au PAS dimédon, est disséminé dans le cytoplasme, parfois même dans le noyau. Cette coloration disparait si l'on fait suivre la coloration au PAS d'une digestion enzymatique par l'amylase salivaire.

En plus de cette surcharge, il existe de façon quasi constante, une stéatose plus ou moins importante et souvent une fibrose collagène soulignant le dessin lobulaire ; cette fibrose est notée 11 fois sur les 23 observations de la littérature où l'examen histologique du foie est rapporté. Mais dans ces cas, on ne retrouve, au sein de ce tissu conjonctif

hyperplasié, ni cellules inflammatoires, ni néocanaux biliaires.

L'évolution cirrhogène de cette affection (planche Ia et Ib) se manifeste par l'augmentation du tissu fibreux qui va découper le parenchyme hépatique en nodules. A leur périphérie, les travées hépatocytaires sont disloquées et englobées dans la fibrose au sein de laquelle on trouve de nombreuses cellules inflammatoires mononucléées et des néocanalicules biliaires.

2 - Le Muscle

La surcharge glycogénique est également évidente : le glycogène s'accumule dans le sarcoplasme, dissociant les myofibrilles et entraînant secondairement leur atrophie (planche Ic). Celle-ci est responsable des syndromes pseudomyopatiques parfois sévères qui caractérisent ce type de glycogénose.

C - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

L'étude ultrastructurale complète les données de la microscopie optique. Les flaques de glycogène se présentent sous deux formes : soit en grains de 25 mμ de diamètre environ ou particules β, soit en rosettes constituées d'amas de ces granules ou particules α de Drochmans.

1 - Le foie

Les amas de glycogène sont diffus dans le cytoplasme et refoulent parfois le noyau à la périphérie (111). Celui-ci est le siège soit d'inclusions glycogéniques résultant d'invaginations du cytoplasme (dans ce cas, la citerne périnucléaire reste visible), soit d'amas monoparticulaires dépourvus de membrane limitante (127). L'apparente pauvreté en organites intracytoplasmiques n'est que relative, ceux-ci étant en fait refoulés à la périphérie de la cellule ou autour du noyau. Les mitochondries et le reticulum endoplasmique sont le plus souvent normaux (54), mais J.C. SALOMON décrit des altérations mitochondriales. Des monoparticules de glycogène sont parfois rencontrées dans les cellules de Küpffer et les fibrocytes (54). Il n'existe pas de stase dans les canalicules biliaires.

2 - Le muscle

La surcharge glycogénique est localisée surtout sous le sarcolemme déplaçant plus ou moins les noyaux, et entre les myofibrilles qu'elle dissocie (planche Id). Si on ne remarque parfois aucune altération des fibres, celles-ci sont en fait le plus souvent inégalement atteintes ; les myofibrilles sont ou désorganisées, ou rompues, ou sévèrement atrophiées (104).

3 - Les éléments figurés du sang ont été étudiés par J.C. GARANCIS.

Les amas de glycogène sont nettement augmentés dans les polynucléaires des malades atteints de glycogénose type III. Dans les neutrophiles, ces aggrégats de glycogène siègent le long du reticulum endoplasmique. Si la surcharge glycogénique est également très nette dans les hématies et les plaquettes, elle est cependant absente dans les lymphocytes et les monocytes.

CHAPITRE VII

EVOLUTION ET PRONOSTIC

On associe en général la notion de bon pronostic au diagnostic de glycogénose type III. En effet, si la puberté est toujours retardée (dans les cas où elle est précisée, elle se situe autour de 19 ans chez le garçon, comme chez la fille), elle marque habituellement un tournant décisif et favorable dans cette affection : la croissance s'accélère, la taille définitive étant normale, l'obésité tronculaire disparait, les traits du visage s'affinent, l'hépatomégalie diminue progressivement. On explique la disparition des stigmates de l'affection à l'âge adulte par un stock de glycogène plus important et surtout par des besoins hydrocarbonés diminués (21) (83). La glycémie se maintenant à des valeurs subnormales, la mobilisation des lipides s'arrête et l'acétonurie de jeûne disparait. Mais les épreuves dynamiques demeurent inchangées et le déficit enzymatique persiste. Les malades, mariés, ont des enfants sains. Toutes ces constatations ont été faites par S. VAN CREVELD (148) qui réexamina, 40 ans après, des malades explorés pour la première fois en 1928 et en 1932.

Cependant, l'évolution n'est pas toujours aussi paisible. La malade de P.J. BROMBACHER (11) revue à 32 ans, présente des crises de goutte sévères en rapport avec une hyperuricémie rebelle au traitement.

C'est à l'âge adulte également, alors que l'hépatomégalie a régressé, qu'apparaissent les signes de myopathie sévère chez les malades de J.A. BRUNBERG (14) et L. OLINER (108). Signalons que cette "pseudomyopathie" se manifeste dès l'âge de 11 ans dans l'observation de P. OZAND (110) et à l'âge de 15 ans dans celle de P. RACLE (117).

Le risque d'évolution cirrhogène est maintenant prouvé et ce sont, dans trois cas, les accidents d'hypertension portale qui ont fait toute la gravité de ce type d'évolution.

Dans certains cas, la surcharge glycogénique du muscle cardiaque a été prouvée lors de vérifications anatomiques. L'hypertrophie de la silhouette cardiaque et les signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche en sont la traduction habituelle. Mais aucune observation de la littérature ne mentionne une évolution vers l'asystolie chez ces malades présentant une atteinte cardiaque certaine.

L'ostéoporose, mal expliquée (il n'existe ni hypoprotéinémie ni trouble du métabolisme phosphocalcique) est fréquemment signalée dans les glycogénoses et dans le type III en particulier. Mais celle-ci est habituellement transitoire et bien supportée. Il est exceptionnel qu'elle entraîne des fractures multiples pour un traumatisme minime, complication rapportée dans la seconde observation de A. MUNIER (102 bis).

Enfin, P. RACLE (117) collige en 1967, quatre décès d'enfants atteints de glycogénose type III avant l'âge de 6 ans.

En somme, crise de goutte, atteinte musculaire pseudomyopathique, accident d'hypertension portale secondaire à une évolution cirrhogène de l'atteinte hépatique et décès dans les premières années de la vie sont des complications évolutives à redouter lorsqu'on pose le diagnostic de glycogénose type III.

CHAPITRE VIII

L E T R A I T E M E N T

L'évolution des idées, en matière de thérapeutique de la glycogénose type III, s'est faite vers l'abandon progressif des différents traitements hormonaux proposés et la prépondérance accordée aux mesures diététiques.

Jusqu'en 1960 on adjoint toujours, aux prescriptions diététiques, des thérapeutiques hormonales (85) (45). L'hormone de croissance (18), les extraits thyroïdiens (82) (4), les androgènes de synthèse (37) sont successivement essayés avec des fortunes diverses : ils entraînent habituellement une diminution du volume du foie et une accélération de la croissance, mais leur administration est en général suivie d'une élévation de l'uricémie qui impose leur arrêt.

Actuellement on pense que le traitement est avant tout diététique et tend à maintenir une glycémie normale au cours de la journée. L'hypoglycémie étant maximum le matin, après le jeûne de la nuit, on s'attache avant tout à la prévenir en faisant ingérer au malade un repas supplémentaire dans la soirée et parfois un autre durant la nuit. De même, dans la journée, on conseille des repas fractionnés de petite quantité à chaque fois car, chez ces malades déjà obèses, il faut veiller à ne pas augmenter la ration calorique.

Afin de déterminer le régime optimum pour ces malades, J. FERNANDES (41) pratique à cinq patients atteints de glycogénose type III, des tests de charge oraux à partir d'hexoses et de protéines et il étudie les modifications secondaires de la glycémie. Le glucose, le galactose et le fructose sont rapidement convertis en glucose sanguin, mais au cours des tests, on constate des fluctuations de la glycémie et une augmentation de l'acide lactique. La glycémie reste plus stable après une charge orale

en amidon. Enfin, après ingestion de différentes protéines, l'augmentation de la glycémie est progressive et prolongée et le taux des lactates est stable.

De ces différents tests, on conclut que tous les hexoses, et plus particulièrement l'amidon, sont à inclure dans le régime, mais la préférence va en fait aux protéines, qui sont capables de prévenir l'hypoglycémie, d'empêcher les fluctuations du taux de glucose sanguin et d'éviter l'acidose métabolique secondaire. L'auteur insiste sur les dangers d'un régime riche en hydrates de carbone qui, entraînant des clochers hyperinsulinémiques, provoque des phases d'hypoglycémie et d'hyperlipidémie réactionnelles.

Dès 1965, S. VAN CREVELD (149) rapporte le cas d'une malade présentant des convulsions hypoglycémiques fréquentes et sévères. Après prescription d'un repas hyperprotéiné le matin, les accès convulsifs disparaissent.

Reste à discuter l'intérêt du glucagon dans ce type d'affection. G.T. PERKOFF (115) administrant par voie intramusculaire 1 mg de glucagon trois fois par jour pendant six mois à des malades porteurs de glycogénoses type I et type III, ne constate aucune amélioration clinique ni biologique dans ce dernier groupe après traitement. Mais J. FERNANDES (41), lors de ses tests de charge oraux par les hexoses, remarque que l'injection concommittante de glucagon empêche les fluctuations de la glycémie. L'inconvénient lié à la courte durée d'action de ce produit, est pallié par l'utilisation du glucagon-zinc, forme retard de ce produit, utilisé avec succès dans trois cas de glycogénoses type I (118). Cette thérapeutique pourrait donc représenter un appoint intéressant lorsque la glycémie ne se stabilise pas malgré une diététique adaptée. Rappelons que le glucagon-zinc, à la dose quotidienne de 1 mg/kg, a été administrée à Dalida C.. pendant deux mois. Aucune modification notable du cycle glycémique n'a été constatée.

Enfin, les ressources chirurgicales sont réservées aux formes à évolution cirrhogène compliquées d'hypertension portale. En effet,

des expériences de transposition porto-cave, effectuées en 1965 par T.E. STARZL (138) sur 17 chiens, avaient permis de constater, deux mois et demi après l'intervention, une diminution du taux de glycogène hépatique dans 14 cas. C'est pourquoi cette chirurgie a été proposée dans un but curatif chez une enfant de 8 ans 1/2, présentant une glycogénose de type III B avec cirrhose et hypertension portale (139). Aucun bénéfice métabolique secondaire à cette décompensation du système portal, n'est constaté huit mois et demi plus tard (le taux de glycogène sanguin et musculaire est identique), mais l'hépatomégalie a régressé, la croissance s'est accélérée et les signes d'hypersplénisme préexistants ont disparu. Par cette chirurgie, on peut prévoir la disparition des accidents d'hypoglycémie car, grâce à la dérivation du flux portal, le glucose ingéré est plus rapidement métabolisé dans les tissus périphériques. Cependant, en dehors des cas où l'hypertension portale menaçante commande un acte chirurgical de dérivation du système porte, ce moyen thérapeutique parait trop agressif pour être utilisé uniquement dans un but métabolique.

Rappelons que, dans le cas rapporté par A. MUNIER (102 bis) et D. BRUNEL (15), l'indication de splénectomie est portée devant les accidents hémorragiques liés à la thrombopénie par hypersplénisme. Malheureusement la malade décède quelques jours plus tard d'une thrombose portale extensive.

En fait, qu'il s'agisse du régime ou des diverses autres thérapeutiques proposées, "toutes ces mesures n'ont pas d'effet fondamental sur la maladie elle-même" (VAN CREVELD). Il n'en reste pas moins qu'un régime pauvre en lipides, mais équilibré en glucides et en protides, fractionné en un plus ou moins grand nombre de repas suivant la tolérance du malade à l'hypoglycémie, suffit bien souvent à permettre aux porteurs de glycogénose type III une vie quasi normale. Souhaitons cependant que, dans un avenir proche, les recherches patientes des enzymologistes portent leurs fruits et permettent des traitements appropriés, peut-être supplétifs, aux affections liées à un déficit enzymatique congénital.

C O N C L U S I O N S

A propos de quatre cas personnels de glycogénose par déficit en amylo-1,6-glucosidase et des observations publiées dans la littérature médicale, une étude clinique, biologique et enzymatique de cette affection a été présentée ici.

Les données histologiques des fragments de tissu hépatique et musculaire prélevés par biopsie sont rapportées et illustrées.

Ces quatre enfants ont été régulièrement suivis pendant 8 ans pour les uns, 13 ans pour les autres. Ce recul a permis de faire quelques réserves quant au pronostic favorable habituellement admis dans ce type de glycogénose, l'un des enfants ayant présenté des accidents sévères d'hypertension portale.

Ces observations, appartenant à deux familles dont les parents sont consanguins, illustrent l'hypothèse génétique la plus couramment admise selon laquelle cette affection se transmet sur le mode autosomique récessif.

Enfin, en tout état de cause, l'attitude thérapeutique la plus logique parait consister exclusivement en des mesures diététiques visant à fractionner dans la journée, une alimentation simplement bien équilibrée.

VU, et PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 19 juin 1972

Le Président de Thèse,

signé : G. CABANEL

signé : J. ROGET

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALAGILLE D., GABILAN J.C., LELONG M.
Les anomalies plaquettaires au cours des glycogénoses hépatiques. Etude de 11 cas.
Helv. Pediat. Acta 1963, 18, 120-137

2 - ANDERSEN D.
Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen.
Lab. Invest. 1956, 5, 11-20

3 - ANSTALL H.
Aspects of glycogen synthesis and degradation.
Amer. J. Clin. Path. 1968, 50, 3-11

4 - ARCAY M.
Glycogénose hépatique.
Thèse Médecine Strasbourg 1960, n° 22

5 - ASSAN R.
Structure et métabolisme du glycogène.
Gaz. Med. France 1969, 76, 5929-5944

6 - BADOUAL J., LESTRADET H.
Les glycogénoses.
Path. Biol. 1968, 16, 457-469

7 - BENNACEUR B.
A propos de deux cas de glycogénose hépatique.
Tunis. Med. 1970, 6, 377-382

8 - BERGER B., BERGER R.
Glycogénose.
Presse Med. 1969, 77, 1349-1352

9 - BOULANGER P.
A propos des deux premiers cas de glycogénose par absence d'amylo-1,6-glucosidase dans le foie sans anomalie musculaire.
Thèse Bordeaux 1960, n° 163

10 - BRANDT I.K., DE LUCA V.A. jr.
Type III glycogenosis.
A family with an usual tissue distribution of the enzyme lesion.
Amer. J. Med. 1966, 40, 779-784

11 - BROMBACHER P.J., van CREVELD S., DAMME J.P., HUIJING F., PLOEM J.E.
A report on two adult patients with glycogen storage disease.
Acta Med. Scand. 1964, 176, 269-276

12 - BROWN D.H., ILLINGWORTH B.
The role of oligo-1,4 - 1,4-glucantransferase and amylo-1,6-glucosidase in the debranching of glycogen.
In "Control of glycogen metabolism -" Ciba Found. Symp.
J et A. CHURCHILL ed., London 1964, 139-150

13 - BROWN D.H., ILLINGWORTH B.
Enzymes of glycogen debranching : amylo-1,6-glucosidase and oligo-1,4 - 1,4-glucantransferase. Methods in enzymology.
Colowick Kaplan ed. Ac. Press N. Y. 1966, 8, 515-524

14 - BRUNBERG J.A., Mc CORMICK W.F., SCHOCHET S.S. (Jr)
Type III glycogenosis. An adult with diffuse weakness and muscle wasting.
Arch. Neurol. 1971, 25, 171-178

15 - BRUNEL D., ASTRUC J., MUNIER A.
Glycogénose de type III A et cirrhose.
Pédiatrie 1971, 16, 571-572

16 - BULGARELLI R., ROSSI G.
Il nanismo hepatico.
Policlinico Infantile Genova 1947, 15, 1-92

17 - BULGARELLI R.
Sull' etiopatogenese della malattia glycogenica : ricerche vario dopo somministrazione di ACTH e di glucagone.
Minerva Ped. 1955, 7, 838-851

18 - BULGARELLI R.
Sui presunti rapporti tra ormon somatropo preipofisario (STH) e glucagone. Prime ricerche di somministrazione di STH nella malattia glicogenica.
Minerva Pediat. 1956, 8, 37-45

19 - BULGARELLI R., VENTO R.
Problemi riguardante il glucagone.
Minerva Pediat. 1962, 14, 283-295

20 - CHAPTAL J., JEAN R., GUILLAUMOT R.
Polycorie glycogénique par carence d'amylo-1,6-glucosidase dans le foie sans anomalie musculaire.
Arch. Franç. Ped. 1960, 17, 1117-1125

21 - CHAPTAL J., JEAN R., CRASTES de PAULET A., BONNET H., DOSSA D., GUILLAUMOT R., MAURIN J., MOREL G.
Exploration clinique, biologique et enzymatique de trois cas de polycorie glycogénique.
Arch. Franç. Ped. 1961, 18, 903-904

22 - CHAPTAL J., JEAN R., CASTES de PAULET A., GUILLAUMOT R. MOREL G.
Polycorie glycogénique par absence d'amylo-1,6-glucosidase. Forme hépato-musculaire et forme hépatique isolée.
Minerva Ped. 1964, 16, 540-546

23 - CHAYOTH R., MOSES S.W., STEINITZ K.
Debrancher enzyme activity in blood cells of families with type III glycogen storage disease ; a method for diagnosis of heterozygotes.
Israël J. Med. Sci. 1967, 3, 422-426

24 - CHENEAU J.C.
A propos d'un nouveau cas de glycogénose par absence en amylo-1,6-glucosidase.
Thèse Paris 1971, n° 68

25 - CHIEFFI A., NASSI L.
Studio clinico ed anatomopatologico sulla malattia di Gierke.
Riv. Clin. Pediat. 1948, 46, 631-695

26 - CORI G.T., CORI C.F.
Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease.
J. Biol. Chem. 1952, 199, 661-667

27 - CRAIG J., UZMAN L.
A familial metabolic disorder with storage of an anusual polysaccharide complex.
Pediatrics 1958, 22, 20-32

28 - DAUCHY F.
Les glycogénoses.
Gaz. Med. France 1964, 71, 951-958, 2057-2064

29 - DEBRE R., SEMELAIGNE G.
Stéatose hypertrophique du foie chez un nourrisson.
Presse Med. 1930, 101, 1742

30 - DEBRE R., SEMELAIGNE G., GILBRIN E.
L'hépatomégalie polycorique et son évolution.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 1938, 13

31 - DEBRE R.
Les polycories.
Paris, Doin Ed. 1947, 126 p.

32 - DEBRE R., DREYFUS J.C., SCHAPIRA F., SCHAPIRA G.
Les aldolases et transaminases sériques au cours des polycories glycogéniques.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1958, 3, 269-271

33 - DENYS P., MALBRAIN H., CORBEEL L., HERS H.G.
Etude biochimique d'un cas de maladie glycogénique.
Mod. Probl. Paed. S. Krager. Basel. 1959, 4, 197

34 - DEROT M.
Etude clinique et pronostique des glycogénoses du foie.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40, 1020-1023

35 - DROCHMANS P.
Morphologie du glycogène. Etude en microscopie électronique de colorations négatives du glycogène particulaire.
J. Ultrastruct. Res. 1962, 6, 141-163

36 - DUGOIS P., BEAUDOING A., GAGNAIRE J.
Eruption de xanthomes au cours d'une polycorie glycogénique du foie.
Lyon Médical 1958, 739

37 - EBERLEIN W.R., BROWN B.I., SIDBURY J.B.
Glycogen storage disease in siblings due to different enzyme defects and favorable response to treatment with fluoxymesterone.
Amer. J. Dis. Child. 1961, 102, 491-492

38 - ESMANN V., HOBOLTH N., JORGENSEN J.I.
Heredity of leucocyte phosphorylase and amylo-1,6-glucosidase deficiency.
J. Pediat. 1969, 74, 90-94

39 - ETIENNE M.
Les glycogénoses.
Cah. Coll. Med. Hôp. Paris 1962, 3, 575-584

40 - ETIENNE M.
Etude biologique des glycogénoses hépatiques.
Sem. Hôp. Paris 1964, 24, 1037-1044

41 - FERNANDES J., van de KAMER J.H.
Hexose and protein tolerance tests in children with liver glycogenosis caused by a deficiency of the debranching enzyme system.
Pediatrics 1968, 41, 935-944

42 - FERNANDES J., PINKAAR N.A.
Ketosis in hepatic glycogen storage disease.
Ped. Res. 1970, 4, 206-207

43 - FONTAINE G.
Métabolisme du glycogène et étude des glycogénoses dans "Actualités métaboliques en pédiatrie".
Editions Doin Paris 1969, 65-93

44 - FORBES G.B.
Glycogen storage disease. Report of a case with abnormal glycogen structure in liver and skeletal muscle.
J. Pediat. 1953, 42, 645-653

45 - FRANCOIS R., JARLOT B., HERMIER, RUITON-UGLIENGO A.
Diététique et traitement des glycogénoses hépatiques.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40, 1049-1053

46 - FRANCOIS R., RUITTON-UGLIENGO A., PICAUD J.J., MOREAU P., PINCON J.A., REQUIEN, PONCET J.
Mode d'action du glucagon-zinc dans le traitement des glycogénoses.
Pédiatrie 1968, 23, 623-629

47 - FREZAL J., REY J.
Les glycogénoses.
Med. Inf. 1962, 69, 5, 291-301

48 - FREZAL J., ALAGILLE D., DEROT M., HAMBURGER J., NETTER A., ROYER P., PEQUIGNOT H.
Comment reconnaître et traiter une glycogénose hépatique.
La Presse Med. 1964, 72, 2343-2345

49 - GABILAN J.C.
Les glycogénoses hépatiques.
Thèse Médecine Paris 1960

50 - GABILAN J.C.
Les glycogénoses hépatiques. Corrélations entre les caractères cliniques et biochimiques et le type du déficit enzymatique : glucose-6-phosphatase, amylo-1,6-glucosidase, phosphorylase.
Rev. Int. Hepat. 1960, 10, 699-818

51 - GABILAN J.C.
Etude génétique des glycogénoses.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40, 1017-1019

52 - GAJDOS A.
Métabolisme du glycogène et aspects biochimiques des glycogénoses.
Presse Med. 1967, 75, 907-912, 971-973, 1059-1065

53 - GAJDOS A., LESTRADET H.
Enzymopathies.
Fascicule III, Masson ed. 1971, 7-119

54 - GARANCIS J.C., PANARES R.R., GOOD T.A., KUZMA J.F.
Type III glycogenosis. A biochimical and electron microscopic study.
Lab. Invest. 1970, 22, 468-477

55 - GENTIL C., ODIEVRE M., VASSOYAN J., ALAGILLE D.
Glycogénose avec cirrhose chez deux frères. Signification des déficits enzymatiques mis en évidence.
Arch. Franç. Ped. 1972, 29, 79-97

56 - GITZELMANN R.
Glukagonprobleme bei den glykogenspreicherkrankheiten.
Helvet. Paediat. Acta 1957, 12, 425-479

57 - GOUTIERES F., AICARDI J.
Glycogénose par déficit en amylo-1,6-glucosidase associée à un trouble de l'hormonosynthèse thyroïdienne.
Arch. Franç. Ped. 1971, 28, 699-709

58 - GUEST G., COCHRANE W., WITTGENSTEIN E.
Dyhydroxyacetone tolerance test for glycogen storage disease.
Mod. Probl. Pädiat. 1959, 4, 169-178

59 - GUTMAN A., RACMILEWITT E., STEIN O., EHAKINI M., STEIN Y.
Glycogen storage disease. Report of a case with generalized glycogenosis without demonstrable enzyme defect.
Israël J. Med. Sci. 1965, 1-14

60 - HARTMANN A.F.
Pathologic physiology in some disturbances of carbohydrate metabolism.
J. Pediat. 1955, 47, 537-570

61 - HERS H.G.
Etudes enzymatiques sur fragments hépatiques. Application à la classification des glycogénoses.
Rev. Int. Hepat. 1959, 9, 35-55

62 - HERS H.G.
Amylo-1,6-glucosidase activity in tissues of children with glycogen storage disease.
Biochem. J. 1960, 76, 69 p.

63 - HERS H.G.
α-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease).
Biochem. J. 1963, 86, 11-16

64 - HERS H.G.
Etude enzymatique des glycogénoses.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40, 1045-1048

65 - HERS H.G., VERHUE W., MATHIEU M.
The mecanism of action of amylo-1,6-glucosidase.
In "Control of glycogen metabolism" - Ciba, Found.Symp. J. et A. Churchill ed. London 1964, 151-163

66 - HERS H. G.
Glycogen storage disease.
In "Advances in metabolic disorders" edited by R. Levine and R. Luft 1964 - Academic Press Ed., New York, Londres

67 - HERS H.G.
Inborn lysosomal diseases.
Gastroenterology 1965, 48, 625-633

68 - HERS H.G.
Future trends in the investigation of glycogen storage disease.
Israël J. Med. Sci. 1965, 1, 6-8

69 - HERS HG., van HOOF F.
Enzymes of glycogen degradation in biopsy material.
Methods in enzymology, Colowick J.P. et Kaplan N.O. Ed., Acad. Press, N.Y. 1966, VIII, 525-532

70 - HERS H.G., VERHUE W., van HOOF F.
The determination of amylo-1,6-glucosidase.
European J. Biochem. 1967, 2, 257-264

71 - HSIA D.Y.Y.
The diagnosis and management of the glycogen storage disease.
Am. J. clin. Path. 1968, 50, 44-51

72 - HUG G.
Glucagon tolerance test in glycogen storage disease.
J. Pediat. 1962, 60, 545-549

73 - HUG G., KRILL C.E., PERRIN E.V., GUEST G.M.
Cori's disease (amylo-1,6-glucosidase deficiency). Report of a case in a negro child.
New Engl. J. Med. 1963, 268, 113-120

74 - HUG G., GARANCIS J.C., SCHUBERT W.K., KAPLAN S.
Glycogen storage disease type II, III, VIII and IX. A biochimical and electron microscopic analysis.
Am. J. Dis. Child. 1966, 111, 457-474

75 - HUIJING F.
Amylo-1,6-glucosidase activity in normal leucocytes and in leucocytes of patients with glycogen storage disease.
Clin. Chem. Acta 1964, 9, 269-272

76 - HUIJING F., KLEIN OBBINK H.J., van CREVELD S.
The activity of the debranching-enzyme system in leucocytes. A genetic study of glycogen storage disease type III.
Acta Genet., Basel 1968, 18, 128-136

77 - ILLINGSWORTH B., LARNER J., CORI G.T.
Structure of glycogens and amylopectins. III - Normal and anormal human glycogen.
J. Biol. Chem. 1952, 199, 653-660

78 - ILLINGSWORTH B., CORI G.T., CORI C.F.
Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease.
J. Biol. Chem. 1956, 218, 123-129

79 - ILLINGSWORTH B.
Glycogen storage disease.
Am. J. Clin. Nutr. 1961, 9, 683-690

80 - ILLINGSWORTH B., BROWN D.H.
Glycogen storage disease types III, IV, VI.
In "Control of glycogen metabolism" - Ciba Found. Symposium, London 1964, 336-349

81 - JANDET J., LESTRADET H.
L'hyperlactacidémie, cause probable de l'hyperuricémie dans la glycogénose hépatique.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1961, 6, 71-72

82 - JARLOT B.
Contribution à l'étude de la glycogénose hépatique.
Thèse Médecine, Lyon 1959

83 - JEAN R., BONNET H.
Etat de surcharge hépatique chez l'enfant par enzymopathies. Glycogénose par déficit en amylo-1,6-glucosidase.
EMC. Foie, 8, Tome I, 7040 B 10, 3

84 - JEUNE M., CHARRAT A., BERTRAND J.
Polycorie hépatique, hyperuricémie et goutte.
Arch. Franç. Pediat. 1957, 14, 897-909

85 - JEUNE M., FRANCOIS R., JARLOT B.
Contribution à l'étude des polycories glycogéniques du foie.
Rev. Int. Hepat. 1959, 9, 1-33

86 - JUSTICE P., RYAN C., YI-YUNG HSIA D., KRMPOTIK E.
Amylo-1,6-glucosidase in human fibroblasts : studies in type III glycogen storage disease.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1970, 39, 301-312

87 - LAMOTTE-BARILLON S.
Polycorie glycogénique et hormone hypophysaire glycogénotrope.
Thèse Paris, 1960

88 - LAMY M., DUBOIS R., ROSSIER A., FREZAL J., LOEB H., BLANCHER G.
La glycogénose par déficience en phosphorylase hépatique.
Arch. Franç. Pediat. 1960, 17, 14-37

89 - LESTRADET H., DESCHAMPS I.
Les glycogénoses.
Rev. Prat. 1965,15, 1923-1937

90 - LEVIN S., MOSES S.W., CHAYOTH R., JAGODA N., STEINITZ K.
Glycogen storage disease in Israël.
Israël J. Med. Sci 1967, 3, 397-410

91 - LEVINSON G.
Glycogen storage disease in Israël.
MD Thesis, Hebrew University, Jerusalem 1963

92 - LEWIS G.M., SPENCER PEET J., STEWART K.M.
Infantile hypoglycemia due to inherited deficiency of glycogen synthetase in liver.
Arch. Dis. Child. 1963, 38, 40-58

93 - LIMBECK G.A., KELLY V.C.
"Double Barrel" glucagon test. Correlation with enzyme assays in limit-dextrinosis.
Amer. J. Dis. Child. 1965, 109, 162-164

94 - LOEB H.
Contribution à l'étude du métabolisme énergétique de l'enfant.
Maloine Ed. 1963, 173 p.

95 - LOWE C.U., SOKAL J.E., MOSOVICH L., SARCIONE E.J., DORAY B.H.
Studies in liver glycogen disease. Effect of glucagon and other agents on metabolic pattern and clinical status.
Amer. J. Med. 1962, 33, 4-19

96 - MARRACK D.
Regulation of glycogen metabolism in man.
Amer. J. Clin. Path. 1968, 50, 12-19

97 - MATHIEU M.
Contribution à l'étude des troubles enzymatiques de la glycogénolyse chez l'enfant. Influence de quelques oses alimentaires et de leurs esters phosphoryles.
Thèse de Pharmacie, Lyon 1968, n° 552

98 - MATHIEU M., COTTE J.
Etude enzymatique de 21 cas de glycogénoses.
Rev. Eur. Et. Clin. Biol. 1970, 15, 800-806

99 - MINIO F., BRUNI C.B., SAGUI'G., SAGUI'L.
Etude ultra-structurale d'un cas de glycogénose de type III.
Rev. Int. Hepat. 1957, 17, 19

100 - MOMMAERTS W.F., ILLINGSWORTH B., PEARSON C.H., GUILLORY R.J., SERAYDARIAN K.
A functionnal disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase.
Proc. Natl. Acad. Sci (Wash.) 1959, 45, 791-797

101 - MONNIER J.
Les déviations du métabolisme des glucides : glycogénoses-mélituries.
Thèse Pharmacie, Montpellier 1966, n° 418

102 - MOSES S.W., LEVIN S., CHAYOTH R., STEINITZ K.
Enzyme induction in a case of glycogen storage disease.
Pediatrics 1966, 38, 111-121

102 Bis - MUNIER A.
Sur deux cas de glycogénose hépatique de type III A avec cirrhose.
Thèse Montpellier 1970

103 - NEIMANN N., PIERSON M., GENTIN G.
Quatre cas de polycorie glycogénique avec étude enzymologique.
Sem. Hôp. Paris 1960, 36, 2617-2624

104 - NEUSTEIN H.B.
Fine structure of skeletal muscle in type III glycogenosis.
Arch. Path. 1969, 88, 130-136

105 - NEUZIL E.
Données modernes concernant la structure et le métabolisme du glycogène.
Path. Biol. 1964, 12, 209-217

106 - NORDIO S., BERTOLOTTI E., de PRA M.
Studi sulle ipoglicemie del bambino : glicogenosi typo III di Cori ed ipoglicemia da ipersensibilita all' insulina.
Minerva Pediat. 1963, 15, 1085-1097

107 - ÖCKERMAN P.A.
Glycogen storage disease in Sweden.
Acta Paediat. Scand. 1965, suppl. 160

108 - OLINER L., SCHULMANN M., LARNER J.
Myopathy associated with glycogen deposition resulting from generalized lack of amylo-1,6-glucosidase.
Clin. Res. 1961, 9, 243

109 - ORSINI A., PIERRON H., VOVAN L., PERRIMOND H.
Glycogénose hépato-musculaire par déficit en amylo-1,6-glucosidase (type III A) associéeà une hyperlactacidémie.
Arch. Franç. Ped. 1968, 25, 845-846

110 - OZAND P., TOKATLI M., AMIRI S.
Biochimical investigation of an unusual case of glycogenosis.
J. Pediat.1967, 71, 225-232

111 - PALUELLO F.M., BRUNI C.B., SAGUI' G., SAGUI' L.
Etude ultrastructurale d'un cas de glycogénose de type III.
Rev. Int. Hepat. 1967, 17, 913-920

112 - PARNAS J.K., WAGNER R.
Beobachtungen über Zuckernenbildung nach Versuchen die an einem Falle besonderer Kohlenhydratstoffwechselstörmg angestellt wurden.
Biochem. Ztschr. 1922, 127, 55

113 - PEARSON C.M.
Glycogen metabolism and storage disease of types III, IV and V.
Amer. J. clin. Pathol. 1968, 50, 29-43

114 - PENA J.
Aportacion a la casuistica de disglucogenosis. Un caso de "limit-dextrinosis" (auscencia de amilo-1,6-glucosidase).
Riv. Clin. Espan. 1961, 83, 292-295

115 - PERKOFF G.T., PARKER VJ., HAHN R.F.
The effects of glucagon in three forms of glycogen storage disease.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 1099-1105

116 - POMPE J.C.
Over idiopatische hypertrophie van het hart.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 1932, 76, 304-311

117 - RACLE P., GUIBAUD P., MATHIEU M., PINCON M., ARMAND P., RUITON-UGLIENGO A., COTTE J. FRANCOIS R.
Glycogénose familiale par déficit en enzyme débranchant.
Arch. Franç. Ped. 1967, 24, 946-947

118 - REQUIEN M.T.
Le traitement des glycogénoses de type I par le glucagon-zinc.
A propos de trois observations.
Thèse Médecine, Lyon 1969, n° 64

119 - ROGET J., DREYFUS J.C., BEAUDOING A., TIZZANI R.
Polycorie glycogénique du foie par insuffisance en amylo-1,6-glucosidase ou enzyme débranchant.
Minerva Pediat. 1959, 11, 363-365

120 - ROSSI E.
Glucagon beim stoffwechselgesunden Jugendlichen.
in "Mod. Probl. Paediat", vol. IV, S. Krager, Basel/New-York 1959

121 - ROSSI E.
Contribution au diagnostic différentiel clinique des différentes formes de la maladie glycogénique.
Ann. Ped. 1960, 42, 380-382

122 - ROSSIER A., CALDERA R., SARRUT S., HOULLEMARE L.
Les glycogénoses néonatales.
Arch. Franç. Ped. 1960, 17, 885-913

123 - SADEGHI-NEJAD A., LORIDAN L., SENIOR J.
Studies of factors affecting gluconeogenesis and glycolysis in glycogenoses of the liver.
J. Pediat. 1970, 76, 561-570

124 - SAGUI' G., PAPI N., SAGUI' L.
Su di un caso di glicogenosi epato-muscolare.
La Pediatria 1964, 5, 1025-1042

125 - SALLE B., ROSENBERG D., PEYTEL J., PHILIPPE N., MATHIEU M., MONNET P.
Glycogénose hépatique avec cirrhose sans déficit enzymatique reconnu.
Arch. Franç. Ped. 1967, 24, 947-948

126 - SALLE B., MATHIEU M., BONNASSIEU M., HOLLARD D., MONNET P., RUITTON-UGLIENGO A.
Glycogénose hépatique avec cirrhose sans déficit enzymatique.
Arch. Franç. Ped. 1972, 29, 67-78

127 - SALOMON J.C., HABIB R., BERNHARD W.
Etude au microscope électronique de la glycogénose hépatique.
Path. Biol. 1961, 9, 1251-1264

128 - SCHMID R., MAHLER R.
Chronic progressive myopathy with myoglobinuria : demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 2044-2058

129 - SCHWARTZ R., ASHMORE J., RENOLD A.E.
Galactose tolerance in glycogen storage disease.
Pediatrics 1957, 19, 585-595

130 - SENIOR B., LORIDAN L.
Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol.
New Engl. J. Med. 1968, 279, 965-970

131 - SENIOR B., LORIDAN L.
Studies of liver glycogenoses, with particular reference to the metabolism of intravenously administered glycerol.
New Engl. J. Med. 1968, 279, 958-964

132 - SNAPPER I., van CREVELD S.
Un cas d'hypoglycémie avec acétonurie chez un enfant.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1928, 1315, 52-53

133 - SIDBURY J.B. jr, GITZLMANN R., FISHER J.
The glycogenoses. Further observations on glycogen in érythrocytes of patients with glycogenosis.
Helv. Paediat. Acta 1961, 16, 506-516

134 - SIDBURY J.B. jr
An evaluation of clinical studies of the assessment of different types of glycogen storage disease.
Am. J. Dis. Child. 1961, 102, 769-770

135 - SIDBURY J.B., CORNBLATH M., FISHER J., HOUSE E.
Glycogen in erythrocytes in patients with glycogen storage disease.
Pediatrics 1961, 27, 103

136 - SIDBURRY J.B. jr
The genetics of the glycogen storage diseases.
in Steinberg A.G. editor : Progress in medical genetics, New York 1965, Grune and Stratton, Inc., 32-58

137 - SOKAL J.E., LOWE C.U., SAKS G.L., LEALY M., STOWENS D.
Liver glycogen disease in two generations of a family. Clinical studies and tissue analyses during over disease and after apparent recovery.
Amer. J. Med., 1964, 36, 847-855

138 - STARZL T.E., MARCHIORO T.L., SEXTON A.W., ILLINGWORTH B., WADDELL W.R., FARIS T.D., HERRMANN T.J.
The effect of portocaval transposition on carbohydrate metabolism : experimental and clinical observations.
Surgery 1965, 57, 687-697

139 - STARZL T.E., BROWN B., BLANCHARD H., BRETTSCHNEIDER L.
Portal diversion in glycogen storage disease.
Surgery 1969, 65, 504-506

140 - STEGAGNO G., BOSCHERINI B.
Un caso di glicogenosi epato-muscolare per assenza di amilo-1,6-glucosidasi. (limit-dextrinosis)
Acta Paed. Lat. 1963, 16, 534-552

141 - STEINITZ K., BODUR H., ARMAN T.
Amylo-1,6-glucosidase activity in leucocytes from patients with glycogen storage disease.
Clin. Chim. Acta 1963, 8, 807-809

142 - STEINITZ K.
Laboratory diagnosis of glycogen diseases.
Adv. in Clinical Chem. 1967, 9, 227-354

143 - SUAREZ P.
Enfermedad de Gierke (disglicogenosis).
Clinica y laboratorio 1941, 274

144 -SUTHERLAND E.W., CORI C.F.
Effect of hyperglycemic-glycogenolytic factor and epinephrine on liver phosphorylase.
J. Biol. Chem. 1951, 188, 531-543

145 - TANZY A.
Aperçus sur les erreurs innées du métabolisme des glucides.
Thèse Clermont-Ferrand 1968, n° 32

146 - TARUI S., OKUNO G., IKURA Y., TANAKA T., SUDA M., NISHIKAWA M.
Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle. A new type of glycogenosis.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965, 19, 517-523

147 - THOMSON W.H.S., Mac LAURIN J.C., PRINEAS J.W.
Skeletal muscle glycogenosis : an investigation of two dissimilar cases.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1963, 26, 60-68

148 - van CREVELD S., HUIJING F.
Differential diagnosis of the type of glycogen disease in two patients with long history of glycogenosis.
Metabolism 1964, 13, 191-194

149 - van CREVELD S., HUIJING F.
Glycogen storage disease. Biochemical and clinical data in sixteen cases.
Amer. J. Med. 1965, 38, 554-561

150 - van HOOF F., HERS H.G.
The subgroups of type III glycogenosis.
Europ. J. Biochem. 1967, 2, 265-270

151 - van HOOF F.
Amylo-1,6-glucosidase activity and glycogen content of the erythrocytes of normal subjects,patients with glycogen storage disease and heterozygotes.
Europ. J. Biochem. 1967, 2, 271-274

152 - VITER B., ŠRÁČKOVÁ D., TOMAN M., KRÁTKY J., VOGNÁREK J.
Hyperlipidemia in type III glycogenosis.
Acta Paediat. Scand. 1970, 59, 701-705

153 - von GIERKE E.
Hepato-nephromegalia glycogenica (glykogenspreicherkrankheit der leber und Nieren).
Beitr. Pathol. Anat. Allgem. Pathol. 1929, 82, 497-503

154 - WAALER P.E., GARATUN-TJELDSTØO., MOE P.J.
Genetic studies in glycogen storage disease type III.
Acta Paediat. Scand. 1970, 59, 529-535

155 - WALKER D.G., ZIAI M., BOWMAN J.E.
Three differing cases of glycogen storage disease.
Arch. Dis. Child. 1961, 36, 432-438

156 - WEBER G., HARPUR E.R.
Liver enzymes in glycogen storage disease.
Metabolism 1960, 9, 880

157 - WILLIAMS H.E., KENDIG E.M., FIELD J.B.
Leukocyte debranching enzyme in glycogene storage disease.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 656-660

158 - WILLIAMS C., FIELD J.B.
Studies in glycogen storage disease. Limit dextrinosis. A genetic study.
J. Pediat. 1968, 72, 214-221

159 - ZUNIN C.
Considerazioni diagnostiche su di un caso di glicogenosi di typo III a.
Minerva pediat. 1966, 18, 1960-1962

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PLAN D'ETUDE 3

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

- CHAPITRE I : HISTORIQUE 5
- CHAPITRE II : CLASSIFICATION 6
- CHAPITRE III : BIOCHIMIE ET METABOLISME DU GLYCOGENE 12
- CHAPITRE IV : EXPLORATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE 24

DEUXIEME PARTIE : OBSERVATIONS DE GLYCOGENOSE TYPE III

- CHAPITRE I : OBSERVATION DE PALMA C.. 36
- CHAPITRE II : OBSERVATION DE DALIDA C.. 53
- CHAPITRE III : OBSERVATION DE SALVATORE M.. 65
- CHAPITRE IV : OBSERVATION DE PHILIPPE M.. 77
- CHAPITRE V : OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE 90

TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES

- CHAPITRE I : FREQUENCE 92
- CHAPITRE II : ETUDE GENETIQUE 95
- CHAPITRE III : ETUDE CLINIQUE 99
- CHAPITRE IV : ETUDE BIOLOGIQUE 104
- CHAPITRE V : ETUDE ENZYMOLOGIQUE 110
- CHAPITRE VI : ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE 112
- CHAPITRE VII : EVOLUTION ET PRONOSTIC 115
- CHAPITRE VIII : TRAITEMENT 117

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE 120

TABLE DES MATIERES 134

-=-=-

S E R M E N T D' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effifie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.